



SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ

MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ

Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

SIVAS2022

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI NO: 245

23/09/2022 Tarih ve 20 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayın Kurulu Kararı ile 28/09/2022 Tarih ve 29 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yönetim Kurulu Kararına istinaden basımı uygun görülmüştür.

İNCELEME KOMİSYONU:

Prof. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Yener KOÇ

Doç. Dr. Mustafa Asım GEDİKLİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi / ERZURUM

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi / SİVAS

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi / SİVAS



SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ Multidisipliner Bakış

ISBN

978-605-7902-77-1

Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

Kapak ve İç Düzen

Abdulkadir Kocatürk

Baskı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Matbaası

Sertifika No: 40954

Sivas 2022

İÇİNDEKİLER

Kanserde Türkçe Terminoloji

Recep Toparlı 11

Türk Şiirinde Kanser Teması

Uğur Başaran 13

Kanser Araştırmalarında Hukuki ve Cezai Sorumluluklar

Naim Karagöz 29

Mide Kanserinin Ekonomik Açıdan Değerlendirilmesi

Enis Baha Biçer, Nurperihan Tosun 43

Mide Kanseri Etiyolojisinde Fiziksel ve Kimyasal Faktörler

Ayça Taş 57

Mide Kanseri Etiyolojisinde Mikrobiyolojik Faktörler

Mürşit Hasbek 65

Mide Kanseri Etiyolojisinde Serbest Radikallerin Önemi

Ümit Muhammet Koçyiğit 79

Mide Kanseri Etiyolojisinde Diyet ve Yaşam Tarzı

Mahir Arslan 91

Mide Kanseri ve Enflamasyon

Mehmet Emin Şentürk, Şeyma Taştumur 101

Mide Kanserinde Apoptoz ve Otofaji

Zeynep Deniz Şahin İnan 113

Mide Kanseri Karsinogenezi ve Moleküler Temelleri

Nihal İnanıkıoğlu 125

Mide Kanseri Oluşumunda Süpresyondan Kaçış, Sınırsız Replikasyon, Otonomi

Zeynep Tuğba Ozan 137

Mide Kanserinde Dna Tamir Yolakları

Ahmet Altun, Sümeyye İdil Koç 155

Mide Kanserinde Onkogenler ve Tümör Süpresör Genler	
Abdussamed Yasin Demir	165
Anjiogenez, İnvazyon ve Metastaz	
Hüseyin Özden	171
Kanser Araştırmalarında Biyoinformatik	
Mahir Budak	183
Mide Kanseri ve İn Siliko Çalışmalar	
Burak Tüzün, Koray Sayın	193
Mide Kanseri ve Hücre Kültürü	
Bilal Şahin, Mustafa Ergül	215
Mide Kanseri ve Deney Hayvanları Modellemeleri	
Meriç Emre Bostancı, Halef Okan Doğan	227
Mide Kanserinde Vaka Kontrol ve Kohort Çalışmaları	
İrem Akova	239
Mide Kanserine Eczacı/Farmakolog Bakışı	
Ahmet Altun, Sümeyye İdil Koç	251
Mide Kanserine Kimyacı Bakışı	
Burak Tüzün, Koray Sayın	259
Çağdaş Dünyanın Yeni Sorunu – Genetik Ayrımcılık	
Talip Yiğit	275

YAZARLAR LİSTESİ

Abdussamed Yasin Demir / ORCID ID: 0000-0002-0420-5017

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Ahmet Altun / ORCID ID: 0000-0003-2056-8683

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Ayça Taş / ORCID ID: 0000-0002-7132-1325

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Bilal Şahin / ORCID ID: 0000-0002-4419-1385

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Burak Tüzün / ORCID ID: 0000-0002-0420-2043

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu

Enis Baha Biçer / ORCID ID: 0000-0002-1624-4988

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Doç. Dr. Halef Okan Doğan / ORCID ID: 0000-0001-8738-0760

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı

Hüseyin Özden / ORCID ID: 0000-0002-2786-3805

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi

İrem Akova / ORCID ID: 0000-0002-2672-8863

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Koray Sayın / ORCID ID: 0000-0001-6648-5010

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Mahir Arslan / ORCID ID: 0000-0003-3441-0967

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Mahir Budak / ORCID ID: 0000-0001-5610-486X

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Mehmet Emin Şentürk / ORCID ID: 0000-0003-2740-9618

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Meriç Emre Bostancı / ORCID ID: 0000-0002-0429-9834

Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Mustafa Ergül / ORCID ID: 0000-0003-4303-2996

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Mürşit Hasbek / ORCID ID: 0000-0002-5217-8607
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Naim Karagöz / ORCID ID: 0000-0002-6456-1128
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı

Nihal İnandıkloğlu / ORCID ID: 0000-0001-7137-3929
Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Yozgat Bozok University

Nurperihan Tosun / ORCID ID: 0000-0001-6548-3099
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Prof. Dr. Recep Toparlı / ORCID ID: 0000-0003-2442-9912
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Türk Dili ve Edebiyatı Bölümü

Sümeyye İdil Koç / ORCID ID: 0000-0001-7036-7922
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Şeyma Taştemur / ORCID ID: 0000-0002-9013-6395
Sivas Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Talip Yiğit / ORCID ID: 0000-0003-4195-9149
İstanbul 29 Mayıs Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü

Uğur Başaran / ORCID ID: 0000-0002-4736-400X
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türk Halkbilimi Bölümü

Ümit Muhammet Koçyiğit / ORCID ID: 0000-0001-8710-2912
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

Zeynep Deniz Şahin İnan / ORCID ID: 0000-0002-0292-4448
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji&Embriyoloji Anabilim Dalı

Zeynep Tuğba Ozan / ORCID ID: 0000-0002-4654-8982
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖN SÖZ

Dünya sağlık örgütünün 2020 verilerine göre tüm dünyada 19 milyondan fazla kanser teşhisi konulmuştur. Her yıl 400 bin çocuğa da kanser teşhisi konularak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Böyle ciddi bir küresel sorun olmaya devam eden kanserin etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için teşhis ve tedavi arayışları konusunda ciddi araştırmalar devam etmektedir.

Biz Sivas Cumhuriyet Üniversitesi akademisyenleri olarak kanseri anlama, erken tanı koyabilme ve tedavisi için etkin çözümler bulabilme konularında birçok çalışmayı yürütmekteyiz. Bu amaçla üniversitemiz bünyesinde Kanser Araştırma Merkezi'ni kurduk. Yaptığımız çalışmaların ışığında geleneksel hale gelen Uluslararası Kanser Günleri Kongrelerimizi yaptık. Tüm bu merkezler ve faaliyetler çerçevesinde hem bilimsel faaliyetler gerçekleştirmiş hem de bilim insanları arasında gönül bağları kurmuş olduk. Mide kanseri üzerine interdisipliner ve multisipliner bir yaklaşıma yer verdiğimiz bu kitabın da bilim dünyasına katkılar sağlayacağına yürekten inanmaktayım.

Başta Üniversitemizin bilimsel alt yapısının geliştirilmesinde desteklerini esirgemeyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Alim Yıldız olmak üzere, bu çalışmalara emek veren, katkı sağlayan tüm bilim insanlarına teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Rektör Yardımcısı

TAKDİM

Tıp, bireyin bedensel, zihinsel ve ruhsal sağlığının tam olarak korunması ve daha da iyileştirilmesi için uğraşan bir bilim dalıdır. Pozitif bilim dallarından biri olan tıp, insan odaklı çalışan ve çalışmalarını bilimsel araştırmalara ve kanıtlara dayalı, kabul edilmiş, güncel tanı ve tedavi yöntemlerini kullanarak yapar.

Tıp, her bilim gibi; sürekli gelişmekte, genişlemekte ve ilerlemektedir. Buna bağlı olarak günümüz teknolojisinde ortaya çıkan yeniliklerin tıbbî gelişmelerdeki etkisini her geçen gün görmekteyiz. Bizler de bilimsel etik ve ilkelere bağlı kalarak yapılmış kaliteli bilimsel araştırmalarla ileriye yönelik tedavi planlamaları yapmakta ve mevcut tedavilerin alternatiflerini her geçen gün geliştirme hedefindeyiz. Bu amaçla Sivas Cumhuriyet Üniversitesi bünyesinde kurulan başta Kanseri Araştırma Merkezi (KANAM) olmak üzere, bilimsel araştırma merkezleri ve laboratuvarları ile etkin çalışmalara imza atmaktayız. Üniversite olarak akademik personelimizi bilimsel çalışmalarında maddi ve manevi olarak her zaman desteklemekteyiz.

Mide kanserinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirildiği multidisipliner anlayışla kaleme alınan elinizdeki bu kitabın tıp dünyasına katkı sağlayacağı inancındayım. Sahaya böylesine faydalı bir eser kazandırarak bilim insanlarının istifadelerine sunan başta Prof. Dr. Hilmi Ataseven, Doç. Dr. Hüseyin Özden ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç Hocalarımız olmak üzere bu eserin meydana gelmesinde emekleri olan tüm hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Alim Yıldız

Rektör

KANSERDE TÜRKÇE TERMINOLOJİ

Turkish Terminology in Cancer

Recep Toparlı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Türk Dili ve Edebiyatı Bölümü,
ORCID ID: 0000-0003-2442-9912

KANSER'İN TANIMI

Türk Dil Kurumu tarafından yayımlanan Türkçe Sözlük'te kanser'in tanımı: *Bir organ veya dokudaki hücrelerin kontrolsüz olarak bölünüp çoğalmasına bağlı olarak yakın dokulara yayılmasıyla veya uzak dokulara sıçramasıyla beliren hastalık.*

Türk Dil Kurumu tarafından yayımlanan Türkçe Sözlük'te **kanser**'le ilgili diğer sözler:

- Amansız hastalık**
- İncitmebeni**
- Dokunmabana**

Türk Dil Kurumu tarafından yayımlanan Tanıklarıyla Tarama Sözlüğü'nde **kanser** kelimesi ile aynı anlamda olan kelimeler:

Kelime	Yöresi
Basıra	Tekirdağ
Eşek gummas	Konya
Maçça	İç Anadolu
Sinnan	Kerkük
Yemece	Bursa-Rize-Edirne
Yeyilme	Bayburt-Kars
Yiyici yara	Elazığ
Yöreme	Denizli, Niğde

TÜRK ŞİİRİNDE KANSER TEMASI

Cancer Theme in Turkish Poetry

Uğur Başaran

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türk Halkbilimi Bölümü
ORCID ID: 0000-0002-4736-400X

ÖZET

Duygu, düşünce ve hayallerin estetik bir biçimde aktarılması anlamına gelen edebiyat, binyıllardır halkın tercümanı olmuştur. Şiir başta olmak üzere edebiyatın roman, öykü gibi pek çok aktarım aracı vardır. Edebiyatın bütün alt dalları içinde şiir, en estetik türlerden biridir. Türk şiiri de, Türk medeniyetinin ilk dönemlerinden günümüze değin sözlü ve yazılı formasyonlarla halkın bütün sosyal, siyasal, ekonomik, kültürel durum ve değerlerini rahatlıkla ifade edebilmelerini sağlayan çok önemli bir araç olmuştur ve bugün de aynı görevi ifa etmeye devam etmektedir.

Bu çalışmada, kanser temasının Türk şiirinde nasıl işlendiği ele alınacaktır. Bunun için sanal dünyanın en hacimli Türk şiir antolojilerinden biri olan www.antoloji.com adresindeki şiirler taranmış ve kanseri işleyen, başlığında kanser sözcüğünün geçtiği şiirler çeşitli açılardan değerlendirilmiştir. Böylece Türk şiiri katalizörlüğünde kanser hastalığının halk tarafından nasıl algılandığı üzerine de çıkarımlarda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanser teması; Kültür; Türk şiiri

ABSTRACT

Literature which means conveying feelings, thoughts and dreams in an aesthetic way, has been the translator of the people for millennia. Literature, especially poetry, has means of transmission such as novels and stories. Of all the sub-branches of literature, poetry is one of the most aesthetic genres. Turkish poetry has been a very important tool that enables the people to express all their social, political, economic, cultural status and values easily with oral and written formations from the early periods of Turkish civilization to the present day and it continues to perform the same task today.

In this study, how the theme of cancer is handled in Turkish poetry will be discussed. For this, the poems on www.antoloji.com one of the most voluminous Turkish poetry anthologies in the virtual world were scanned and poems dealing with cancer, with the word cancer in the title were evaluated from various perspectives. Thus, inferences were made on how the cancer disease was perceived by the public with the catalyst of Turkish poetry.

Keywords: Cancer theme; Culture; Turkish poetry

GİRİŞ

Kanser ve Şiir Üzerine

Latince yengeç anlamındaki “crab” kelimesinden türemiş bir terim olan kanser, bir organ veya dokuda yer alan hücrelerin bölünmesi esnasında ortaya çıkan kötü urların yol açtığı bir hastalıktır [1]. Kanserlerin, ortaya çıktıkları organ veya doku tipine göre akciğer, meme, prostat, karsinom, sarkom, lösemi ve lenfoma gibi alt türleri bulunmaktadır [2]. Kanser hastalığı, 21. yüzyılın başlarında ölüme sebep olan hastalıklar sıralamasında yedinci sırada iken günümüzde, Türkiye dâhil pek çok ülkede ölüm müsebbibi olarak kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sıraya kadar yükselmiştir [3]. Bilhassa geç tanının ölümcül sonuçlara sebep olması, beraberinde, kanser hastalığının toplum üzerinde korku verici bir konuma yerleşmesini getirmiştir. Tedavinin uzun, meşakkatli ve riskli olması, hastanın kemoterapi nedeniyle yaşadığı fiziksel değişim, tedavi imkânlarının bilhassa kırsaldaki kıtlığı, kullanılan ilaçların pahalılığı ve hastalığın türüne ve ortaya çıktığı yere bağlı olarak tedavi sonrası nüksetme riski hem hasta hem de hasta yakınları üzerinde maddî ve manevî yıkımlara sebep olmaktadır.

Şiir kısaca, kelimelerle yapılan estetik bir kurgu sanatıdır. Romanla birlikte edebiyatın en bilinen yüzü olan bu tür, uzun yıllar boyunca bir bakıma toplumun konuşan dili fonksiyonundadır. Konuya Türk şiiri özelinden bakıldığında, edebiyatın bütün alt şubelerinde en çok kullanılan tür olduğu görülecektir. Türk Halk Edebiyatı vadisinde ozanların /âşıkların kopuzlarında, Eski Türk Edebiyatı sahasında şuaranın divanlarında ve Yeni Türk Edebiyatı alanında şairlerin kaleminde vücut bulmaya devam etmiş /etmektedir. Her üç dalın şairleri de, şiirin farklı nazım şekil ve türlerini kullanarak hayatın onlar üzerinde bıraktığı etkileri dile getirmeye çalışmışlardır. Bu kimi zaman ela gözlü bir dilbere duyulan derin aşkı anlatan güzelleme, kimi zaman ölen birinin ardından yazılan mersiye, kimi zaman da sert eleştirileri, satirik bir üslubu barındıran taşlama olmuştur. Kısacası şiir, ortaya çıktığı ilk andan itibaren şairler sözcülüğünde toplumun ifade aracı olmuştur.

Bu çalışmada, şiirin yukarıda kısaca ifade edilen işlevi de göz önüne alınarak, bugün itibarıyla toplumun sağlık noktasındaki en önemli hassasiyetlerinden biri haline gelen kanser hastalığının Türk şiirinde nasıl işlendiği ele alınmıştır.

Çalışmanın Yöntemi

Yeterli veri elde edileceği düşünülerek elektronik ortamda yıllardır müstakil bir antoloji olarak yer alan ve bünyesinde bugün itibarıyla (05.06.2021) 64688 şaire ait 1892508 şiir¹ barındıran www.antoloji.com² sitesindeki şiirler taranmıştır. Yapılan tarama neticesinde başlığında “kanser” sözcüğünün yer aldığı 164 şiirin mevcudiyeti tespit edilmiştir. Söz konusu 164 şiirin ikisi yabancı yazarlara (Harold Pinter ve Dung Sack) aittir. 4 şiir mükerrerdir. 10 şiir başlıklı metnince şiir olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumda incelemede, geriye kalan

¹ Sitedeki şair ve şiir sayısının her geçen gün arttığını belirtmek gerekir.

² Sitenin 05.06.2021 tarihi itibarıyla 647384 de kayıtlı üyesi vardır.

148 şiir kullanılmıştır. İncelenen şiirlerin listesi makalenin sonundaki “Çalışmada Kullanılan Şiirler ve Şairler Tablosu”nda verilmiştir.

Görülebileceği üzere şiirler içinde edebî ve estetik değer bakımından standart kalite sınırlarının altında şiirler de bulunmaktadır. Bizim için bu çalışmada, eserlerin edebî kalibrasyonlarından ziyade, kanser temasının işlenmiş olması önemlidir. Dolayısıyla, değerlendirmelerimizde şiirlerin edebî değeri göz önünde bulundurulmamıştır. Listede edebiyat dünyasında adından söz ettirmiş –mesela Ümit Yaşar Oğuzcan– şairlerin yanında tanınmayan şairler de yer almaktadır. Şairlerin Yeni Türk Edebiyatı ile Türk Halk Edebiyatı sahasından olduğunu da belirtmek gerekir. Listede Eski Türk Edebiyatı’ndan herhangi bir şiirin yer almasının sebebi, söz konusu edebiyat ürünlerinin günümüzde üretim noktasında yaşadığı kısırlık ve buna bağlı olarak malzemeyi aldığımız dijital antolojiye girememeleri olmalıdır.

Kanser temasını işleyen 148 şiir “Tıbbî Bir Hastalık Olarak Kanser”, “Kanser Günü ve Haftası Üzerine” ve “Metaforik Bir Olgu: Kanser” şeklinde üç alt başlıkta incelenmiştir.

Türk Şiirinde Kanser Olgusu

“Amansız hastalık”³ kavramının içeriği, her dönemin bilimsel ve teknolojik durumlarına göre değişiklik arz etmektedir. Örneğin, 1940 ve 1950’li yıllarda kızamık, pek çok çocuk için ölümcül bir hüviyette iken tıp alanındaki uzmanların yıllar içinde aşı konusunda yaptıkları çalışmalarla bugün artık bir hastalık olarak dahi sayılmama aşamasına gelmiştir. Aynı durum sıtma, zatürre, verem gibi hastalıklar için de geçerlidir. Bugün itibarıyla söz konusu hastalıklar korku verici olmaktan çıkmıştır ancak eskiden sahip oldukları “amansızlık” sıfatlarıyla halk hayatında negatif anlamda derin izler bırakmıştır. Amansız hastalıkların günümüzdeki durumuna bakıldığında, kanserin ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Eskiden veremin, kızamığın, zatürrenin halk üzerinde bıraktığı olumsuz izlerin benzerini ve daha fazlasını bugün kanser hastalığının bıraktığını ifade etmek yanlış olmasa gerektir. Bu izlerin görüntülerini pek çok alanda görebilmek mümkün olmuştur. Edebiyat da ilgili görüntülerin izlenebildiği alanlardan biridir. Konuya Türk edebiyatı özelinden bakıldığında pek çok şiir, tiyatro, öykü ve romanda amansız hastalıkların işlendiği görülmektedir. Namık Kemal’in *Zavallı Çocuk* isimli eserinde sevdiğine kavuşamayan Şefika, Halit Ziya Uşaklıgil’in *Aşk-ı Memnû* adlı romanında Habeş asıllı köle Beşir, Yakup Kadri Karaosmanoğlu’nun *Bir Sür-gün*’ünde Doktor Hikmet ve Rifat Ilgaz’ın *Karartma Geceleri* adlı eserindeki Mustafa Ural, amansız hastalığa tutulan kahramanlar olarak edebiyat dünyasında akla gelen ilk isimlerdendir [4]. Yazarlar, hastalığa tutulan bu kahramanlar üzerinden anlatımlarındaki trajedi unsurunu güçlendirmeyi başarmışlardır. Örneklerden de anlaşılacağı üzere, konunun nesir sahasındaki işleniş şekli ve amacı eserin kurgusal yapısına romantik dokunuşlar yaparak

³ “Amansız hastalık” kavramının edebiyat alanında bir terim haline dönüşmesinde Susan Sontag’ın çok önemli bir katkısı vardır. *Metafor Olarak Hastalık* [4] isimli eserinde Sontag, verem ve kanser hastalıklarını merkeze alarak amansız hastalık kavramını yapısökümcü bir yaklaşımla çözümlemiştir [4]. Sontag’ın bu meseleye eğilmesinin ana sebebi, yaşadığı meme kanseridir.

okuyucu kitlesinin karakterlerle duygusal bağlarını pekiştirmek üzerine olmuştur. Nazımda ise durum farklıdır.

Nazım ile kastedilen şiirdir. Türk şiirinde, kanser olgusunun ele alınma biçimlerine baktığımızda karşımıza nesirden farklı olarak daha yakın bir ilişki çıkmaktadır. Şairler, şiirlerinde kanser olgusunu hastalığın her türlü etkilerini yakından tecrübe etmiş bireyler olarak işlemişlerdir. Bir romancı veya tiyatrocü, eserinde yalnızca amansız hastalığa yakalanan birini resmederken, şair, hastalığa daha yakından bakarak onun değişik anlam alanlarını kullanma imkânlarına sahip olmuştur. Bu bağlamda, çalışmada incelediğimiz 148 şiirden hareketle, en amansız hastalıklardan biri olan kanserin Türk şiirinde üç ayrı kategoride ele alındığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bir Hastalık Olarak Kanser

İncelenen 148 şiirin 71'inde⁴ şairler, kanseri doğrudan bir hastalık olarak ele almışlardır. Bu şiirlerin bazılarında kanser türleri hakkında bilgi verilirken bazılarında da hastalığın sebepleri hakkında fikir yürütülmüştür.

*"Kansere yakalananların binbir çeşidir var
Kan, doku, deri, pankreas, göğüs bunları yar" (4)*

*"İGF-1⁵ verildi ineklere çok, bol bol
Daha fazla süt için, ol insanım kanser ol" (34)*

*"Sıradan bir kozmetik kanser torbası gibi
Kanserojenle dolu ama aldırın yok
Suçlu kullananlardır yapan satanlar değil
İnsanları uyaran, ortadan kaldıran yok" (31)*

Kanserin tıbbî yönüyle işlendiği şiirlerin önemli bir kısmında, hastalığın tanı, teşhis ve tedavi aşamaları anlatılmaktadır. İlgili şiirlerde kanserin ne kadar kötü ve çaresiz bırakan bir illet olduğu vurgulanmaktadır.

*"Tanı konu eşime meme kanseri
Hıçkırık başladı hüzün konseri
...
Çapı iki santim aşaması üç
Göğsün gitmesine alışmak güç
...
Kemoterapi arası sürdü üç hafta
Toz tuttu tabaklar mutfakta rafta*

⁴ İlgili şiir numaraları şöyledir: 2, 4, 5, 11, 13, 15-17, 19, 20, 22, 23, 26-29, 31-35, 37, 38, 44, 77- 79, 83, 84, 86-88, 89, 91, 92, 93, 95-106, 108, 109, 111, 113, 115, 118, 122, 126, 128, 130-143.

⁵ İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü.

*Kırılıp dağıldı her bir tarafta
Eşyalar o kadar cici değilmiş" (2)*

*"Önce basit bir hastalık
Hafif baş ağrıları
Aralıklı şuur kayıpları
..." (130)*

*"Her gün mutlu neşeli yaşarken
Öksürük gençliğime geldi erken
Muayene biyopsi derken
Çileler bir bir gelirken
..." (22)*

Kanser hastalığının ölümcüllüğünü belirleyen en önemli husus şüphesiz tanının erken veya geç olmasıdır. Öyle ki erken fark edilerek tedavinin zamanında planlanması çoğu zaman hayat kurtarıırken, geç tanı, hastanın hayatını kaybetmesine sebebiyet vermektedir. Bu durumun önemi, şairler tarafından da dile getirilmiştir. Erken tanının önemiyle birlikte sigara kullanmamak ve rutin sağlık kontrollerinin önemi de şairlerde vurgulanmıştır.

*"Erken tanı olan tepkiyi versin
Yeneceğim desin göğsünü gersin" (5)*

*"Erken tanı ve umut
Kötü her şeyi unut
Kanser çaresiz değil
Doktorun sözünü tut" (28)*

*"İhmallerin faydası yok bil artık
Sigarayla dostluğunu sil artık
Her yıl rutin kontrolünü ol artık
Deme bana göre değil arkadaş" (26)*

Kanserin ölümcül sonuçları karşısında kalınan çaresizlik, şairlerin kansere beddua etmelerine, kadere, feleğe ve talihlerine sitemde bulunmalarına sebep olmaktadır.

*"Ne veba böyleydi ne de kolera
Acımadın ne gence ne ihtiyara
Çaresiz bir dert oldun doktorlara
Kanser senin acımasız adın batsın" (93)*

*"Babalar gününde babasız bir gün
 Senin de gözün kör olsun kanser
 Kazdın ya bu hasreti kalbime
 Senin de kökün kurusun kanser" (132)*

Üç şiirde (15, 105 ve 140) şairler, kanserin ne menem bir illet olduğunu şiirlerinin başlığında dile getirmişlerdir. Bu durum, kanserin toplum tarafından standart bir hastalık olmanın ötesinde, çok olumsuz bir imajla algılandığının da göstergesidir.

*"Umut dağlarına dumanlar çöktü
 Sonum ne olacak bilemiyorum
 Bu kanser illeti boynumu büktü
 Öleyim desem de ölemiyorum" (105)*

*"Ağrılarla inleterek delik deşik eder
 Hayatına son verip seni dünyadan eder
 Yaptıkları yetmez gibi seninle mezara gider
 Kanser denilen illet" (140)*

Yukarıda seçilen örnekleri çoğaltmak mümkündür. Kanserın gerçek anlamıyla kullanıldığı bu şiirlerde, şairlerin hastalıkla bizzat kendileri veya bir yakınları vasıtasıyla yüzleştikleri görülmektedir. İlgili şiirlerde genellikle kanser karşısındaki çaresizlik vurgulanmıştır. Bununla birlikte sayıları az da olsa, kansere karşı mücadele edilmesi gerektiğini vurgulayan, hastalıkta erken tanının önemine değinen şiirler de mevcuttur.

Kanser Günü ve Haftası Üzerine

İncelenen şiirlerin 41'i⁶ "Kanser Günü ve Haftası" için kaleme alınmıştır. Bunların 27'si "4 Şubat Kanser Günü" için, 12'si "Kanser Haftası" için üretilmiştir. 2 şiir ise hem Kanser Günü hem de Kanser Haftası için müşterek yazılmıştır. Buradaki en dikkat çekici nokta, 41 şiirin 40'ünün Mehmet Tefik Temiztürk tarafından kaleme alınmış olmasıdır. 1 şiir ise Fuat Gürsoy isimli şaire aittir. Bu bağlamda aşağıda kısaca incelenen Kanser Günü ve Haftası ile ilgili şiirlerin çok büyük oranda (%97.56) Mehmet Tefik Temiztürk'ün duygu ve düşünce dünyasını yansıttığını da belirtmek gerekir. Temiztürk'ün konuyla ilgili bu kadar üretken olmasının sebebini net olarak bilemiyoruz ancak kanserle alakalı hassas ve bilinçli bir vatandaş olduğu aşikârdır.

Bilindiği üzere ülkemizde 1-7 Nisan tarihleri arası "Ulusal Kanser Haftası" olarak belirlenmiştir. 4 Şubat ise Uluslararası Kanser Savaş Örgütü tarafından "Dünya Kanser Günü" olarak ilan edilmiştir. Bu gün ve haftada, kanserle alakalı farkındalığı arttırmak ve halkın bilinç düzeyini yukarılara çekmek için çeşitli etkinlikler düzenlenmektedir. Şiir, resim ve

⁶ İlgili şiir numaraları şöyledir: 6, 8, 9, 12, 30, 39-42, 45-76.

kompozisyon yarışmaları gibi etkinlikler, bunlardan birkaçıdır. İncelenen şiirlerin bu tür etkinlikler için kaleme alınmış olma ihtimali de vardır.

"Kanser Günü ve Haftası" temalı şiirlerde kansere yakalanmamak için sağlıklı beslenmenin ve genetiğiyle oynanmış hormonlu yiyeceklerden uzak durmanın önemine dikkat çekilmiştir.

*"Sağlık en büyük nimet beden için gerekli
Sıhhat her türe şart yaşam ile endekli
GDO'suz ürün al katkı bulunmayacak
Bu temiz gıda ile hormonsuzu olacak" (8)*

*"Mahvedilmiş gıdalar sonraya bırakılmaz
Bu katılan GDO ya da hormonla olmaz" (9)*

Temiztürk dışında bu başlık altındaki şiir üreten tek şair olan Fuat Gürsoy, 2019 yılında kaleme aldığı şiirinde, eskiden "vurgun" adıyla bilinen kanserden bugün o kadar da korkulmaması gerektiğini, tıbbı ve doktorlara güvenerek hastalığın üstesinden gelinebileceğine inanmaktadır.

*"Eskiden kansere derlerdi vurgun
Çaresi de yoktu tıp sanki durgun
Doktorlar kanseri ediyor sürgün
Aklını fikrini zamanı kullan" (45)*

Erken teşhisin ne kadar önemli olduğu bu şiirlerde de vurgulanmıştır. Geç tanının ölümlü sonuçlanacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte sağlık çalışanlarına saygı duyulması, doktorların ne kadar kutsal bir meslek yaptıkları şükran duygularıyla dile getirilmiştir.

*"Teşhisin erken ise yüreğin korku duymaz
Zarar en aza iner kanser seni korkutmaz*

...

*Destek vermeleriyle tıp doktorlarımızın
Gönül erlerimiz, koruyanlarımızın
Net öneriler dolu verdikleri diyetle
Sundukları ilaçla tedavilerle" (56)*

*"Kanser ki ağır dert ölüm ile sonlanan
Vakit kaybettiğinde bir anda geç kalınan" (57)*

Kansere yakalanmamak için sigara, alkol gibi zararlı şeylerden uzak durmak, aşırı kilo almamak, tanıdan sonra telaşa kapılmadan doktorların tavsiyelerine harfiyen uymak elzemdir.

*"Alkolden, sigaradan, kilo almaktan kaçın
Egzersiz buna dâhil düzen bulsun yaşamın
Teşhisin konulmuşsa tedavilere de uy
Hakkı hukuku tanı doğruyu ehlinde du"* (58)

Kimi şiirlerde de doğrudan 1-7 Nisan Kansere Haftası ve 4 Şubat Dünya Kansere Günü için/adına kaleme alınmıştır. Bu şiirlerde kanser konusunda toplumun daha hassas olması gerektiği ilgili hafta ve gün üzerinden dile getirilmiştir.

*"Sorun azaltılacak hastalık yayılmadan
Dert daha katlanmadan huzurun bozulmadan
Bu yüzden her 4 Şubat Dünya Kansere Günü
Teşhis edildiğinde gelişmişlik ünümüz"* (60)

*"Her 4 Şubat geldi mi kanser anlatılacak
Sağlık tıp alanında fikirler katılacak"* (56)

*"Her 4 Şubat gelişti Dünya Kansere Günü'dür
Tükenecek dertlerin acımasız gücüdür"* (47)

*"Her 1-7 Nisanlar bil ki kansere haftası
Duyarlılıkla yaşa çekmemek için yası"* (67)

*"Farkındalığın varsa 1-7 Nisan'da gel
Etkinliklere katıl Azrail'e verme el"* (73)

Metaforik Bir Olgu: Kansere

Yukarıda ifade edildiği üzere kanserin insanlar üzerinde çok ciddi yıkıcı ve yıpratıcı etkileri bulunmaktadır. Bu durum, şairlerin de dikkatinden kaçmamış ve kanseri şiirlerinde bir metafor olarak kullanmışlardır. İncelediğimiz şiirlerin 36'sında⁷ kanser, gerçek anlamının dışında, mecazî bir ifade aracı olarak şairlerin kelime kadrolarına dâhil olmuştur. Kullanımların tamamında kanser sözcüğünden kötü, olumsuz, negatif durum ve olayları ifade etmede faydalanılmıştır.

Metafor, bir kavram veya deneyim alanını başka bir kavram veya deneyim alanıyla anlamamızı sağlayan bir bilişsel mekanizmadır [6]. Kelime anlamı olarak ise Yunanca kökenli meta (öte) ve phora (taşımak) sözcüklerinin birleşimiyle oluşmuştur ve bir anlamı ötekine gönderme manasına gelmektedir [7].

Metaforik bir olgu olarak kanserin en felsefî biçimde işlendiği şiirler, "Kansere" başlığını taşıyan ancak içerisinde hastalığa doğrudan atıfta bulunmayan şiirlerdir. Örneğin Ümit Ya-

⁷ İlgili şiir numaraları şöyledir: 1, 3, 7, 10, 14, 18, 21, 24, 25, 36, 43, 80-82, 90, 94, 107, 110, 112, 114, 116, 117-121, 123-125, 127, 144-148.

şar Oğuzcan'ın "Kanser" isimli şiirinde hastalığı çağrıştıran hiçbir ifade bulunmamaktadır. Şair, kanserin çağrışım alanlarını zorlayarak kasvetli, durgun, hareketsiz bir tabloyu anlattığı şiirine "Kanser" başlığını seçmiş ve başarılı olmuştur.

*"Bütün denizlerin aynı limana çıkması neden
Neden gökyüzünün bu sinirsiz karamsarlığı
Yitirecek neyimiz var ki umutlarımızdan başka
Ve batacak başka bir gemimiz mi kaldı" (1)*

Kanserin amansız bir hastalık oluşu ve buna bağlı olarak tedavinin zorluğu, şairlerin genellikle aşk acılarını ifade edişlerinde onu bir teşbih unsuru olarak kullanmalarını sağlamıştır. Pek çok şair, ayrılık acılarını kanser acılarına, unutamayışlarını da kanserin mümkün olmayan tedavilerine benzetmeye çalışmışlardır.

*"Sensizlik zehrini içmişim
Hasret kapmış dediler ciğerlerin
...
Kalp tahlili yaptırdım sen çıktın
Kanım bile RH pozitif sen
...
Şimdi çıkıp gelsen ah şimdi gelsen
Kanseri bile yenerdım, biliyorsun" (10)*

Kanser kimi zaman da, memleket özlemi ve gurbetliğin verdiği hasrete bağlı derin üzüntü için kullanılmıştır.

*"Memleketim, beni bekliyor
Buralarda ruhum kanser oldu
Ruhum kansere yenik düşmeden
Memleketime çekip gitmeliyim
Deniz kenarında nefes almalıyım" (14)*

Yaşanan hayal kırıklıkları, temennilerin yerine gelmemesi ve arzuların başka bahara kalması, kanser karşısında alınan mağlubiyete benzetilmiştir. Yalnızlık ve çaresizlik kanserin verdiği acıdan beterdir aşka düşen için. Silinmeyen hatıralar da bir türlü iyileşmeyen kanser gibidir aslında.

*"Adımı söylerken dudaklarına kan serme
Kansere yenik düşer hayallerim
Ve
Kırılır bir martının kanatları
Dünyaya küserim" (21)*

*"Vefayı hatırlatmayacağım sana
Hatıra kanser gibi bulaşır kana" (24)*

*"Ne zaman aklıma gelse
Rüzgarla sevişen saçların
Yalnızlık ve çaresizlik
Daha da bir acıttırdı
Kanser gibi tüm hücrelerimi" (125)*

Kavuşma ihtimalinin olmadığı, sonu vuslat olmayan sevdalar, çok geç kalınmış ve ölümlü sonuçlanacak kanserle iltisaklı bir biçimde işlenmiştir.

*"Bir kanser gibiilmekilmek saran hasreti yok ettim yüreğimdeki
Binlerce kar tanesini bir gecede erittim avuçlarımda" (116)*

*"Kanser gibi diyor bir arkadaşım
Eğer bitmişse bir aşk
Terk edilmiş ya da etmişsen
Kanserli hücre gibi neşter vuracaksın yaralarına" (121)*

Örnekleri çoğaltmak mümkündür. Kanserın metaforik bir manada kullanıldığı şiirlerde genellikle aşk odağındaki çözümsüzlük ve ıstıraplar anlatılmıştır. Bunun en önemli sebebi, yukarıda ifade edildiği üzere kanserın toplum nazarındaki negatif imajıdır.

SONUÇ

21. yüzyılın en korku verici hastalıklarının başında gelen kanser, halk tarafından çeşitli bağlamlarda kullanılmaktadır. Örneğin "kanser olmak" ve "kanser etmek" deyimini, konuşma esasına dayalı bir tür olarak bugün halk arasında yaygındır. Olumsuz yönü referans alınarak edebiyatın pek çok alt dalında kanser, sanatçılar tarafından işlenen bir tema olmuştur. "Bir tema olarak hastalık, ortaya çıkardığı acı, ıstırap, düşkünlük, yalnızlık, hayal kırıklığı, ümit, ümitsizlik, merhamet gibi duygularla edebiyat için geniş bir kaynak teşkil eder [8]. Bu kaynak şiir sahasında da kullanılmıştır.

Çalışmamızda seçtiğimiz şiirlerin ortak özelliği, internet ortamında yer alan en meşhur Türk şiir antolojilerinden biri olan www.antoloji.com adresinde yer almalarıdır [9]. Dileyen herkesin erişimine açık olan şiirlerin edebî değerleri göz önünde bulundurulmamıştır. Şiirlere göz atıldığında görülecektir ki bazı şiirlerin estetik ve edebî değerleri düşüktür. Teknik ve semantik açıdan kusurlu da olsa bu şiirlerin de incelemeye dâhil edilmesinin sebebi, çalışmanın şiir vasıtasıyla kanser hakkındaki bütün görüşleri değerlendirmek amacını taşımasıdır.

İncelenen şiirlerin % 47.97'sinde kanser, gerçek anlamıyla yani tıbbî bir hastalık adı olarak kullanılmıştır. Bu kullanımları yapan şairler, ya hastalığın pençesine düşmüş ya da bir

yakınları vesilesiyle hastalığın sıkıntılarını tecrübe etmiştir. Kanserın teşhis ve tedavi usulleriyle ilgili bilgilerin de verildiği bu şiirlerde kanserle ilgili kemoterapi, onkoloji, lenfoma gibi terimler de yer almaktadır.

Şiirlerin % 27.70'si kanser günü ve haftası için kaleme alınmıştır. Biri hariç tamamı tek bir şairin kaleminden çıkan bu şiirlerin ortak noktası, kanserle ilgili farkındalık düzeyinin artması için kabul edilen gün ve hafta sayesinde kanserle mücadeleye destek vermesidir. 148 şiirin % 24.33'ünde ise kanser bir metafor olarak kullanılmıştır. Bu şiirlerin edebî seviyesi ve estetik değeri bir nebze olsun diğer şiirlere nazaran daha üst seviyededir.

Arsırlardır şairler, toplumun hassasiyetlerini kaleme dökmüştür ve dökmeye de devam etmektedir. Halkı etkileyen irili ufaklı her şey şairlerin de dikkatinden kaçmaz ve şiirleşir. Kanserın halk hayatını doğrudan etkilediği malumdur. Bu çalışmayla, bu bilginin ilanı, şiir üzerinden ve farklı açılardan gösterilmeye çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. TDK Türkçe Sözlük (2011). Ankara: TDK Yayınları.
2. Küçükoğlu, K, Aktan, Y, Gül, H.İ. (2013). Çevresel Faktörler ve Kanser. Atatürk Üniversitesi Bülteni. 8: 1-14.
3. Erdem, S,S, Yılmaz, M, Mayda, A.S. (2015). Bir Üniversite Hastanesinde 2013 Yılındaki Kanser Tanılarının 65 Yaş Üstü ve Altı Dağılımı. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 17 (3): 105-110.
4. Güven, D.Ç. (2016). Dünya Edebiyatında "Amansız Hastalık" Söylemi – Sontag Karatani ve Dumas Fils Örneklerinde. Turkish Studies. 11/4: 415-432.
5. Sontag, S. (1978). Illnes and Metaphor. New York: Farrar, Straus and Giroux Uğurlu, Y.S. (2020). Türk Romanında Verem Üzerine Bir İnceleme. Siirt Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 15: 57-69.
6. Çiçekler, A, Aydın, T. (2019). Kavramsal Metafor Kuramı ve Belagat: Karşılaştırmalı Bir İnceleme. RumeliDE Dil ve Edebiyat Araştırmaları Dergisi. 16: 14-26.
7. Güneş, C. (2017). Metafor Nedir, Ne Değildir. Metafor ve Eğitimde Metaforik Çalışmalar İçin Bir Uygulama Rehberi. Ed. Bahadır Kılcan. Ankara: Pegem Yayınları: 1-5.
8. Uraldı, C. (2015). Edebiyat ve Sağlık. Hece Dergisi (Edebiyat ve Hastalık Dosyası). 225: 101-103.
9. <https://www.antoloji.com/arama-detay/sayfa-1/?yer=2&arama=kanser> (Erişim Tarihi: 26.06.2021).

EK**1.Çalışmada Kullanılan Şiirler ve Şairler Tablosu**

Şiir Nu.	Şair	Şiirin Adı
1	Ümit Yaşar Oğuzcan	Kanser
2	Rahim Taş	Kanser
3	Ramazan Topoğlu	Kanser ve Balkondaki Kahkahalar
4	Fikret Gürsoy	Kanser
5	Zeki Çelik	Kanser Sana
6	Mehmet Tevfik Temiztürk	Dünya Kanser Günü
7	Necati Gedikoğlu	Kanser
8	Mehmet Tevfik Temiztürk	Dünya Sağlık Günü ve Kanser Haftası 2
9	Mehmet Tevfik Temiztürk	Dünya Sağlık Günü ve Kanser Haftası
10	Ömer Faruk Güney	Kanser
11	Kazım Karagöz	Kanser Taramaları
12	Mehmet Tevfik Temiztürk	Dünya Kanser Günü Şiiri
13	Vedat Sadioğlu	Kanser
14	Bilgehan Emirşanoğlu	Ruhum Kanser Oldu
15	Ahmet Emer	Ne Beter Bir İletmişsin Sen Kanser
16	Bahattin Tonbul	Adı Kanser
17	Bahattin Tonbul	Kanser-2
18	Naim Yıldız	Kanser
19	Bahattin Tonbul	Kanser Hastalığındaki Süreç
20	Bahattin Tonbul	Kanser-1
21	Harun Tolga Peker	Bir Martının Kanser Kanadı
22	Mahmut Çiçekdağı	Kanser
23	Emin Çelikli	Bir Kanser Hastasına
24	Ertuğrul Şakar	Hatıra Kanser Gibi Bulaşır Kana
25	Palo Keko	Kanser Kedisi Haritası
26	Fatma Biber	Kanser
27	Sinan Karakaş	Kanser
28	Kasım Kaplan	Kanser Çaresiz Değil
29	Kazım Karagöz	Kanser Dünyayı Sardı
30	Mehmet Tevfik Temiztürk	Çocukluk Çağı Kanser Günü Şiiri
31	Kazım Karagöz	Kanser Torbası
32	Kazım Karagöz	Kanser Pandemi Bugün
33	Kazım Karagöz	Kanser Pandemi Bu Gün
34	Kazım Karagöz	Ol İnsanım Kanser Ol
35	Mevlüde Demir	Kanser
36	Yusuf Ziya Leblebici	Kanser!
37	Serap Atay	Sigara ve Kanser
38	Hüseyin Demircan	Bizi Kanser Etti Hepten

39	Mehmet Tefvik Temiztürk	4 Şubat Dünya Kanser Günü
40	Mehmet Tefvik Temiztürk	4 Şubat Dünya Kanser Günü 2
41	Mehmet Tefvik Temiztürk	4 Şubat Dünya Kanser Günü 3
42	Mehmet Tefvik Temiztürk	4 Şubat Dünya Kanser Günü 4
43	Şükrü Öksüz	Kanser Sana Gelmeden
44	Özay İşcan	Kanser Denen Düşmana
45	Fuat Gürsoy	Dünya Kanser Günü
46	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 10
47	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 11
48	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 12
49	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 13
50	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 14
51	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 15
52	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 16
53	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 17
54	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 18
55	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 19
56	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 2
57	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 3
58	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 4
59	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 5
60	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 6
61	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 7
62	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 8
63	Mehmet Tefvik Temiztürk	Dünya Kanser Günü 9
64	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Günü
65	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası
66	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 10
67	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 11
68	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 12
69	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 2
70	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 3
71	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 4
72	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 5
73	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 6
74	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 7
75	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 8
76	Mehmet Tefvik Temiztürk	Kanser Haftası 9
77	Türkan Aslan	Kanser
78	Bekir Dişbudak	Kanser Oldu İçimde
79	Olca Günay	Kanser

80	Şevki Kayaturan	Kansere Davet
81	Ferhat Gülsün	Temel Kanser
82	Şamil Akay	Ben Doktor Olacaktım Kanser Oldum Doktor
83	Sevinç Kavuk	Kanser Korku Besliyor
84	Emir Saltat	Kanser
85	Şevki Kayaturan	Kanser Adını
86	Arda Keskinçilic	Ben Kanser Olduktan Sonra
87	Halil Pesen	Kanser
88	Nizamettin Özel	Kanser
89	Şadan Yenişafak	Kanser ve Ben
90	Muzaffer Yıldırım	Kanser-Kanser
91	Kamil Serdengeçti	Nasıl Doğar İçimizde Kanser
92	Nazlı Gizem Çağlayan	Doktor Kanser Dedi
93	Hacı Timurtaş	Kanser
94	Esra Ata	Kanser
95	Onur Bayrakçı	Kanser
96	Ali Yıldırım Hançılı	Kanser
97	Ümit Tuna	Kanser
98	Hasan Hüseyin Toraman	Kanser
99	Aslan Özçelik	Kanser
100	Meryem Aladağ	Duyularım Kanser
101	Ahmet Erdikut Altuğ	Kanser Üzerine Düşünmek
102	Beşir Demir	Sigara Kanser Yapar
103	Süleyman Zoral	Kanser
104	Mehmet Yılmazsoy	Sigara ve Kanser
105	Necati Keçeli	Kanser İletti
106	Numan Kartal	Kanser
107	Hayriye Aygöl	Kanser mi
108	Nebahat Çakır	Kanser
109	Fevzi Okumuş	Kanserim Kanser
110	Ömer Demirtaş	Kanser Gibi
111	Nazlı Rana Gürel	Kanser
112	Süleyman Muamma	Kanser
113	Tolga Aşkın Aray	Önce Kanser Olacağım
114	Yusuf Karaman	Asfalt Oksijen Kanser
115	Tevfik Tükenmez	Kanser Aldı Uğur'u
116	İzzet Selçuk Cumaoğlu	Kanser
117	Murat Ertaylan	Kanser
118	Lütfi Şahin	Kanser Olmaya da Adayım
119	Kadir Haktan Türkeli	Kanser ve Kan
120	Kadir Haktan Türkeli	Ütopyacı Bir Kanser

121	Zümrüt Bektaş	Kanser Gibi
122	Şükrü Öksüz	Kanser Sana Gelmeden
123	İbrahim Ünlü	Kanser Şiir
124	Necati Ülker	Kanser
125	Özgür Kapçı	Kanser
126	Meziyet Ak	Kanser
127	Alpaslan Yiğit	Kanser Misali
128	Gül İçel	Azrailin Elçisi Saf Kanser
129	Ali Ertürk	Aşkımız Kanser
130	Recep Algül	Kanser
131	Figen Çelik	Kanser
132	Duygu Haciosmanoğlu	Kanser
133	İsmail Akşit	Bir Hür Kanser Var İçimde
134	İzzet Kocadağ	Kanser
135	Enes Alımcı	Kanser
136	Mamican Kocaşavşatlı	Kanser
137	Recep Karadereli	Kanser
138	Oğuz Kılıç	Kanser
139	Fahrettin Kassap	Kanser
140	Hüsamettin Güven	Kanser Denen İlet
141	Muharrem İzlek	Kanser Onkoloji
142	Ekrem Çınar	Kanser Tanısı
143	Mustafa Akkuş	Bak Kanser Oluyor muyuz
144	Erol Aslan	Kangren Kanser Gibi
145	Ayın Seyyahi	Kanser
146	Özgür Tutoğlu	Kanser
147	Yakup Ceylan	Kanser Vehbi
148	Kazım Karagöz	Aşk ve Kanser

KANSER ARAŞTIRMALARINDA HUKUKİ VE CEZAI SORUMLULUKLAR

Legal and Criminal Responsibilities in Cancer Research

Naim Karagöz

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıp Eğitimi A.D.

ORCID ID: 0000-0002-6456-1128

ÖZET:

Kanser araştırmaları günümüzde hızla artmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda insan sağlığını tehdit eden ölüm nedenlerinin başında yer alan bir hastalıkla mücadelede önemli yollar kat edilmektedir. Bu sayede hastalıktan korunmak veya tedavi olmak mümkün hale gelirken bazen de ömrü uzatmakta ve ıstıraplı süreçleri rahatlatmaktadır. Bu nedenle araştırmalar sonunda faydalı görülen uygulamalar veya ilaçlar insan üzerinde denenmesi gerekmektedir. Bu da hekimlere ve diğer araştırmacılara dikkat edilmesi gereken anayasal, yasal ve diğer mevzuat çerçevesinde hak ihlalleri oluşturmadan ve etik, disiplin veya Türk Ceza Kanunu çerçevesinde suç oluşturacak şeylerden kaçınılması gerekmektedir. Bunlara dikkat edildiğinde araştırmacılar rahat ve huzurlu bir çalışma imkanına kavuşacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ceza hukuku; Etik; Kanser; Sağlık araştırmaları

ABSTRACT:

Cancer research is accumulating rapidly. As a result of these studies, important achievements are reached in the fight against cancer which is one of the major reasons of human mortality. As a result of these achievements, it is possible to be protected from illness or to be treated which ends up prolonging human life and relieves suffering processes. For this reason, studies or drugs that are considered useful at the end of research should be tried on a human. In this respect, physicians and other researchers need to be aware of the constitutional, legal and other legislation within the framework of the violation of rights and ethics, discipline or criminal matters under the Turkish Penal Code should be avoided. Considering these, researchers will have the opportunity to work comfortably and peacefully.

Keywords: Cancer; Criminal law; Ethics; Health research

GİRİŞ

Kanserler günümüzde insan sağlığını en çok etkileyen, en fazla özürlü bırakan ve en fazla öldüren hastalıklardan birisidir. Doğal olarak ta bu hastalık gurubuna yönelik araştırma faaliyetleri yeni tedavi metotları bulmak ve yeni ilaçlar keşfetmek için yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Bu çalışmalar belirli bir aşamadan sonra hastalara uygulama seviyesine gelmektedir. İşte bu süreçte mevcut yasal durumları bilmek ve yapılan çalışmalarını bu yasal zemine uygun yürütebilmek araştırma ekibi için çok büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda ki yasa ihlalleri ve etik kurallara uyulmaması araştırmacılara ceza ve tazminat davaları ile karşı karşıya bırakılmaktadır. Bu bölümde en üst norm olan Anayasamızdan başlayarak uymamız gereken yasalar, tüzükler ve yönetmelikler çerçevesinde bir sunum yapılacaktır.

ARAŞTIRMACILARIN ANAYASAL SORUMLULUKLARI

Anayasamızın 12. Maddesi temel hakları tariflemekte ve bu hakkın nasıl sınırlandırılabilirliği 13 maddede ortaya konmaktadır. Bu durum ilgili maddelerde şu şekilde kayıt altına alınmıştır:

1. Temel hak ve hürriyetlerin niteliği

MADDE 12- Herkes, kişiliğine bağlı, dokunulmaz, devredilmez, vazgeçilmez temel hak ve hürriyetlere sahiptir.

Temel hak ve hürriyetler, kişinin topluma, ailesine ve diğer kişilere karşı ödev ve sorumluluklarını da ihtiva eder.

II. Temel hak ve hürriyetlerin sınırlanması

MADDE 13- (Değişik: 3/10/2001-4709/2 md.) Temel hak ve hürriyetler, özlerine dokunulmaksızın yalnızca Anayasanın ilgili maddelerinde belirtilen sebeplere bağlı olarak ve ancak **kanunla sınırlanabilir**. Bu sınırlamalar, Anayasanın sözüne ve ruhuna, demokratik toplum düzeninin ve lâik Cumhuriyetin gereklerine ve ölçülülük ilkesine aykırı olmaz.”

Bu maddeler bizim için neden önceliklidir diye soracak olursak insanın yaşam hakkı ve vücut bütünlüğünün dokunulmazlığı temel haklardan olduğundan insan üzerinde yapılacak her türlü tıbbi uygulama bu anayasal haklara müdahale çerçevesine girer ki bu durumda bu müdahaleleri yapan tıbbi ekibe anayasal ve yasal yetki verilmesi gereklidir. Bu konuda anayasal yetki anayasamızın 17. Maddesinde sunulmaktadır ve şu şekilde kayıt altına alınmıştır;

“1. Kişinin dokunulmazlığı, maddî ve manevî varlığı

MADDE 17- Herkes, yaşama, maddî ve manevî varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir.

Tıbbî zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbî deneylere tâbi tutulamaz..”

Bu madde bize tıbbi zorunluluklar ve kanunun izin verdiği haller dışında vücut bütünlüğüne dokunulmaz ve rızası olmadan deney yapılamayacağını çok açık ve net bildirmektedir. Burada geçen kanun öncelikle Türk Ceza Kanunu ve hekimlik mesleğinin ana çerçeve yetkilerini ortaya koyan Tebabet

ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı icrasına Dair Kanundur ki hekim ve diğer sağlık personellerinin hasta üzerinde yapacağı tüm işlerde bu kanunlar ve bunlara bağlı mevzuatlara uymak zorundadırlar. Eğer bu hususlara riayet edilmediği takdirde araştırmacılar hem yasalara karşı hem de anayasaya karşı suç işlemiş olurlar. Bu konu ile ilgili olarak özellikle "KİŞİ RIZASI" olmadan yapılan işlemler dolayısı ile bazen zarar görenin kendisi veya yakını ya da bu duruma sessiz kalmayan ekip içi üyeler yargıya başvurabilmekte ve nihayet Anayasa Mahkemesi Kişisel Başvuru hakkı kullanımına kadar götürülerek yargılanmalara ve mağduriyetlere sebep olmaktadır. (Anayasa Mahkemesi: 2015/10606)

Araştırmacıların dikkat etmesi gereken bir başka önemli anayasal kural da özel hayatın gizliliğinin korunmasıdır. Bu husus anayasamızda şöyle kurala bağlanmıştır;

"IV. Özel hayatın gizliliği ve korunması

A. Özel hayatın gizliliği

MADDE 20- Herkes, özel hayatına ve aile hayatına saygı gösterilmesini isteme hakkına sahiptir. Özel hayatın ve aile hayatının gizliliğine dokunulamaz. (Mülga cümle: 3/10/2001-4709/5 md.)

(Değişik: 3/10/2001-4709/5 md.) Millî güvenlik, kamu düzeni, suç işlenmesinin önlenmesi, genel sağlık ve genel ahlâkın korunması veya başkalarının hak ve özgürlüklerinin korunması sebeplerinden biri veya birkaçına bağlı olarak, usulüne göre verilmiş hâkim kararı olmadıkça; yine bu sebeplere bağlı olarak gecikmesinde sakınca bulunan hallerde de kanunla yetkili kılınmış merciin yazılı emri bulunmadıkça; kimsenin üstü, özel kâğıtları ve eşyası aranamaz ve bunlara el konulamaz. Yetkili merciin kararı yirmi dört saat içinde görevli hâkimin onayına sunulur. Hâkim, kararını el koymadan itibaren kırk sekiz saat içinde açıklar; aksi halde, el koyma kendiliğinden kalkar.

(Ek fıkra: 12/9/2010-5982/2 md.) Herkes, kendisiyle ilgili **kişisel verilerin korunmasını isteme hakkına sahiptir**. Bu hak; kişinin kendisiyle ilgili kişisel veriler hakkında bilgilendirilme, bu verilere erişme, bunların düzeltilmesini veya silinmesini talep etme ve amaçları doğrultusunda kullanılıp kullanılmadığını öğrenmeyi de kapsar. **Kişisel veriler, ancak kanunda öngörülen hallerde veya kişinin açık rızasıyla işlenebilir**. Kişisel verilerin korunmasına ilişkin esas ve usuller kanunla düzenlenir."

Bu madde bize hastanın özel hayatının ve aile hayatının gizliliğine önem vermemizi ve kişisel verilerini izni olmadan kaydetmememizi salık vermekte olup, hastadan araştırmamıza izin isterken **bu hususta da izin almamız** gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu maddeden elimizde ki **kişisel verileri** (araştırmanın bilimsel verileri bu kapsamda değildir) her hangi bir otorite talep ettiği takdirde izlenecek yolu tariflemiştir. Bu durumda izlenecek yol kişisel veriyi talep eden otoriteden usulüne uygun verilen hâkim kararı istemek ya da gecikmesinde sakınca bulunan hallerde kanunla yetkilendirilmiş merciin ki genellikle nöbetçi savcının yazılı talebi gerekmektedir. Anayasal açıdan bu hususları göz önünde bulundurmak araştırmacıyı güvenli kılacaktır.

ARAŞTIRMACILARIN KANUNİ SORUMLULUKLARI

Türk Ceza Kanunu (TCK) açısından bir araştırmacının dikkat etmesi gereken maddeler incelendiğinde ilk olarak TCK 77. Maddesi karşımıza çıkmaktadır. Bu madde insanlığa karşı suçlar bölümünde yer almakta olup bu madde şu şekilde düzenlenmiştir.

"İnsanlığa karşı suçlar

MADDE 77. - (1) Aşağıdaki fiillerin, siyasal, felsefi, ırki veya dini saiklerle toplumun bir kesimine karşı bir plan doğrultusunda sistemli olarak işlenmesi, insanlığa karşı suç oluşturur:

.....
e) Bilimsel deneylere tabi kılma.

-
- (2) Birinci fıkranın (a) bendindeki fiilin işlenmesi halinde, fail hakkında ağırlaştırılmış müebbet hapis cezasına; diğer bentlerde tanımlanan fiillerin işlenmesi halinde ise, sekiz yıldan az olmamak üzere hapis cezasına hükmolunur. Ancak, birinci fıkranın (a) ve (b) bentleri kapsamında işlenen kasten öldürme ve kasten yaralama suçları açısından, belirlenen mağdur sayısına gerçek içtima hükümleri uygulanır.
- (3) Bu suçlardan dolayı tüzel kişiler hakkında da güvenlik tedbirine hükmolunur.
- (4) Bu suçlardan dolayı zamanaşımı işlemez."

Bu madde belirli bir plan çerçevesinde belirli gruplar üzerinde bilimsel deney yapmanın insanlığa karşı suç olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle yapılacak deneylerin arka zemininde böyle bir amaç olmamalı ve bunu çağrıştıracak bir çalışma olmamalıdır. Böyle bir fiil içeren çalışmayı yapan araştırmacıların sekiz yıldan az olmamak üzere hapis cezası ile cezalandırılmaktadır. Ayrıca bu suç zaman aşımına uğramamaktadır. Deneyin yapıldığı tüzel kişilik hakkında da güvenlik tedbirleri hüküm altına alınabilir.

TCK'nun hayata karşı işlenen suçlar bölümünde taksirle adam öldürme suçu yer almaktadır. Bu suç 85. Maddede şu şekilde tanımlanmıştır;

"Taksirle öldürme

MADDE 85. - (1) Taksirle bir insanın ölümüne neden olan kişi, üç yıldan altı yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

(2) Fiil, birden fazla insanın ölümüne ya da bir veya birden fazla kişinin ölümü ile birlikte bir veya birden fazla kişinin yaralanmasına neden olmuş ise, kişi üç yıldan onbeş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır."

Bu suç insan üzerinde yapılan çalışmalarda araştırmacının dikkat ve özen yükümlülüklerini yerine getirmemesi nedeniyle ortaya çıkan kusurlu davranış neticesinde oluşan ölümlerde bu madde kapsamında cezalandırılma söz konusudur. Bu suç yapılan işlem veya uygulamanın beklenen komplikasyonlarını kapsamamaktadır. Komplikasyonlar neticesi ölümün bu kapsamda cezalandırılmaması için aranan, hastanın yapılan uygulamanın komplikasyonları açısından gerçek ve anlaşılır bir aydınlatılmış onaminin olması ve ön görülen bu komplikasyonlara karşı alınması gereken bilimsel tedbirlerin alınmış olmasıdır

TCK'nın Vücut Dokunulmazlığına Karşı Suçlar bölümünde 89 maddede taksirle yaralama suçu tarif edilmiştir;

"Taksirle yaralama

MADDE 89. - (1) Taksirle başkasının vücuduna acı veren veya sağlığının ya da algılama yeteneğinin bozulmasına neden olan kişi, üç aydan bir yıla kadar hapis veya adli para cezası ile cezalandırılır.

(2) Taksirle yaralama fiili, mağdurdur;

a) Duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflamasına,

b) Vücudunda kemik kırılmasına,

c) Konuşmasında sürekli zorluğa,

d) Yüzünde sabit ize,

e) Yaşamını tehlikeye sokan bir duruma,

f) Gebe bir kadının çocuğunun vaktinden önce doğmasına,

Neden olmuşsa, birinci fıkraya göre belirlenen ceza, yarısı oranında artırılır.

(3) Taksirle yaralama fiili, mağdurun;

a) İyileşmesi olanağı bulunmayan bir hastalığa veya bitkisel hayata girmesine,

b) Duyularından veya organlarından birinin işlevinin yitirilmesine,

c) Konuşma ya da çocuk yapma yeteneklerinin kaybolmasına,

d) Yüzünün sürekli değişikliğine,

e) Gebe bir kadının çocuğunun düşmesine,

Neden olmuşsa, birinci fıkraya göre belirlenen ceza, bir kat artırılır.

(4) Fiilin birden fazla kişinin yaralanmasına neden olması halinde, altı aydan üç yıla kadar hapis cezasına hükmolunur.

(5) Bilinçli taksir hali hariç olmak üzere, bu maddenin kapsamına giren suçların soruşturulması ve kovuşturulması şikâyete bağlıdır."

Taksirle yaralamada dikkat edilecek hususlar aynı taksirle ölümden olduğu gibidir. Araştırmacıların insan üzerinde yapılan çalışmalarında dikkat ve özen yükümlülüklerini yerine getirmemesi nedeniyle ortaya çıkan kusurlu davranış neticesinde oluşan yaralanmalarda bu madde kapsamında cezalandırılma söz konusudur. Bu suç yapılan işlem veya uygulamanın beklenen komplikasyonlarını kapsamamaktadır. Komplikeasyonlar neticesi yaralanmanın bu kapsamda cezalandırılmaması için yapılması gereken hastanın yapılan uygulamanın komplikasyonları açısından gerçek ve anlaşılır bir aydınlatılmış onamının olması ve ön görülen bu komplikasyonlara karşı alınması gereken bilimsel tedbirlerin alınmış olması elzemdir.

Bilimsel araştırmalarda dikkat edilmesi gereken TCK'nın en önemli maddesi "İnsan Üzerinde Deneyin" kapsamını ve izinlerini ortaya koyan 90. maddesidir.

"İnsan üzerinde deney

MADDE 90. - (1) İnsan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

(2) **İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için;**

a) Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,

b) Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,

c) İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılmaması,

d) Deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,

e) Deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,

f) Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,

g) Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması, Gerekir.

(3) **Çocuklar üzerinde bilimsel deney hiçbir surette yapılmaz.**

(4) **Hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın** tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. **Ancak, bilinen tıbbi müdahale** yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez. Açıklanan rızanın, deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir.

(5) Birinci fıkrada tanımlanan suçun işlenmesi sonucunda mağdurun yaralanması veya ölmesi halinde, kasten yaralama veya kasten öldürme suçuna ilişkin hükümler uygulanır.

(6) Bu maddede tanımlanan suçların bir tüzel kişinin faaliyeti çerçevesinde işlenmesi halinde, tüzel kişi hakkında bunlara özgü güvenlik tedbirlerine hükmolunur."

Bu madde araştırmacıya öncelikle "İnsan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır." hükmü ile insan üzerinde deneyi yasaklamakta ve bu yasağa uymayanlar hakkında hapis cezası ile cezalandırılacağını beyan etmektedir. Bu açıklamayı yaptıktan sonra yasa koyucu insan üzerinde deneyin nasıl yapılabilceğinin yolunu göstermektedir ve bu yolun ilk aşamasını " İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için; " diyerek araştırmacıya öncelikle deneye katılanın rızasının alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Peki bu rıza nasıl olmalıdır? Rıza (Aydınlatılmış Onam) öncelikle yazılı olmalıdır. Bu yazılı rıza metninde geçen ibareler deneyin tüm mahiyetini detaylı ve anlaşılır bir şekilde kapsmalıdır. Karşılaşılabilecek zorluklar ve sıkıntılar açık ve anlaşılır bir şekilde ifade edilmelidir. Ön görülen komplikasyonlar açıklanmalı bunların oluşmaması için alınacak tıbbi tedbirler detaylı bir biçimde yazılmalı ve deneğin bunları anlaması sağlanmalıdır. Ayrıca bu hususta hem deneğin bir şahidi hem de araştırmacının bir şahidi rıza metnini şahit olarak imzalamalıdır. Ayrıca **deneye katılan kişinin izni alınmak suretiyle** bu sürecin görüntülü ve sesli kaydının alınması ileride doğacak hukuki sıkıntılarda faydalı olacağı kanaatindeyim.

Usulüne göre rızası alınarak yapılacak olan insan üzerinde deneyin yapılabilmesi için kanun koyucu şartları sıralamaya devam etmektedir. Bu aşamada yapılacak ilk işin " Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması," olduğunu belirterek, bu konuda kanuni yetkiye sahip etik kurulların etik onayının alınmış olmasını gerekli şart olarak ortaya koymakta ve bu onay alındıktan sonra yetkili makamlardan (Sağlık Bakanlığı ve deneyin yapılacağı kurum amiri vb.) izin alınmasını zorunlu kılmaktadır. Kanun koyucu idari zorunlulukları sıraladıktan sonra deneyle ilgili bilimsel ve tıbbi şartları sıralamaktadır. İlk olarak " Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması," şartını koyarak insan üzerinde deney yapmadan önce yapılması gereken deney usullerinin yerine getirilmiş olması gerektiğini belirterek bu şekilde yapılan çalışmaların sonuçlarının alınması gerektiğini ve bilimsel olarak kabul edilen bir raporlama sonrası bu çalışmaların bilim

camiasının kabulü gereklidir. Yapılan bu çalışmanın sonuçlarının kanun koyucu tarafından ortaya konan "İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılmaması," kuralı gereği insan üzerinde deney yapmanın gerekli olduğu bilimsel olarak açıkça ortaya konulmalıdır. Bu şartlar gerçekleşmediği takdirde kesinlikle insan üzerinde deney yapmaya girişilmemesi gerekmektedir.

Yine kanun koyucu "Deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması" ve "Deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması," gerektiğini şart koşarak yapılacak deneyin tıbbi açıdan kalıcı bir zarara yol açmaması gerekmekte ve yapılacak uygulamanın dayanılmaz ölçüde ağrı ve acı vermemesi gerekmektedir. Yine deneyin sonucunda ulaşılmak istenen sonuç açısından "Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması," gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kanun koyucu ilgili maddenin bu bölümünde rızanın nasıl olacağını açık bir anlatımla "Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması," yazılı olması gerektiğini ortaya koymuştur. Rızanın mahiyetini yukarıda detaylı olarak anlattığımız için tekrar etmenin gereksiz olduğu düşünülmüştür. Bu kısımda dikkati çeken bir başka husus kişinin rızası olsa dahi herhangi bir maddi kazanç karşılığı olmaması gerekmektedir.

Kanun koyucu TCK 90 maddenin 3. fıkrasında "Çocuklar üzerinde bilimsel deney hiçbir surette yapılmaz." hükmünü koyarak çocukların üzerinde deneysel çalışmayı yasaklamıştır. Çocuklarda ancak var olan hastalığını tedavi etmek için deneysel işlem yapılabilir. Sadece deney amaçlı çalışma yapılamaz. Yine aynı maddenin 4. fıkrasında "Hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır." hükmü ile hastanın rızası olmadan hiçbir tedavi amaçlı deneyin yapılamayacağını yapıldığı takdirde cezasının ne olacağını ortaya koymuştur. Bundan sonra 4. fıkra içinde istisnai durum ortaya konmuş ve "Ancak, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir." denerek bu istisnanın şartları açıklanmıştır. Buna göre öncelikle bilinen tıbbi müdahalelerin sonuç vermeyeceği ortaya konması gerekmektedir, özellikle kanser hastalarında yapılacak uygulamalarda bilinen tedaviler uygulanarak bir sonuç alınmadığı tıbbi olarak ortaya konulması gerekmektedir. Diğer hayatı tehdit eden hastalarda da durum bu şekilde değerlendirilmelidir. Daha sonra yine hastanın gerekli ve yeterli rızasının alınması şarttır. Bu rıza denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı ve yazılı olarak alındıktan sonra tedavinin alanında uzman hekim tarafından bir hastane ortamında uygulanması gerekmektedir. Bu şekilde yapılan tedavi deneylerinin cezai sorumluluğu olmadığını kanun koyucu belirtmektedir. Kanun burada sadece cezai sorumluluğu kaldırmaktadır. Bu şartları yerine getirmenin etik sorumluluğu yada maddi ve manevi tazminat yükümlülüğü

ğünü kaldırdığına dair bir hüküm bulunmamaktadır. Bu nedenle yapılan işlemlerde etik ve disiplin hükümlerinde dikkate alınması ve maddi ve manevi tazminatı gerektirecek hususların göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Kanun koyucu bu maddenin 5. fıkrasında izin almadan yapılan insan üzerinde deney sonunda deneye katılan kişinin ölmesi ya da yaralanması durumunda "Birinci fıkrada tanımlanan suçun işlenmesi sonucunda mağdurun yaralanması veya ölmesi halinde, kasten yaralama veya kasten öldürme suçuna ilişkin hükümler uygulanır." kasten öldürme ya da kasten yaralama suçu ile yargılanacağını açıkça beyan etmiştir. Bu nedenle araştırmacıların TCK 90. Maddenin içeriğini iyi öğrenmesi karşılaşılabilecek hukuki süreçlerden korunmaları için çok hayati bir davranış olacaktır. Son olarak bu maddenin 6. ve son fıkrası "Bu maddede tanımlanan suçların bir tüzel kişinin faaliyeti çerçevesinde işlenmesi halinde, tüzel kişi hakkında bunlara özgü güvenlik tedbirlerine hükmolunur." Deneyin yapıldığı kurumun tüzel kişiliği hakkında da gerekli tedbirlere başvurulacağı hükme bağlanmıştır. Bu nedenle bu madde açısından kurum yöneticilerinin usullere uygun insan üzerinde deney yapıldığının kontrolünü yapmaları gerekmektedir. Yasalara aykırı olarak deney yapıldığı hükme bağlanır ve hâkim tüzel kişilik hakkında bu fıkra gereği her hangi bir güvenlik tedbirine hükmederse bu hüküm kesinleştikten ve uygulandıktan sonra bu kurum yöneticileri hakkında gerekli denetlemeleri yapıp yapmadıkları araştırılarak yapılan araştırma sonrası görevi ihmal veya görevi kötüye kullanma iddiaları ile TCK 257/1.ve 2. fıkraları çerçevesinde yargılanmak durumunda kalırlar.

Son olarak TCK'nın kişilerin hayatını ve sağlığını tehlikeye sokacak biçimde ilaç yapma veya satma konu başlığında aşağıda ki madde kanun koyucu tarafından konulmuştur;

"MADDE 187. - (1) *Kişilerin hayatını ve sağlığını tehlikeye sokacak biçimde ilaç üreten veya satan kimseye bir yıldan beş yıla kadar hapis ve adli para cezası verilir.*

(2) *Bu suçun tabip veya eczacı tarafından ya da resmi izne dayalı olarak yürütülen bir meslek ve sanatın icrası kapsamında işlenmesi halinde, verilecek ceza üçte bir oranında artırılır."*

Kanun koyucu bu maddede öncelikle insan sağlığını tehlikeye sokan ilaç mahiyetinde üretim yapılan her şeyi üretmeyi ve satmayı cezalandıracağını açıkça ortaya koymaktadır. Bu işi tabip ve eczacı gibi resmi izne dayalı meslekler tarafından yapıldığı takdirde ceza artırımına gidileceğini hükme bağlamıştır. Bu nedenle deneylerde kullanılan etken maddelerin Sağlık Bakanlığının etik kurulu tarafından izin verilmiş olması gerekir yada bu ilacın Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlanmış olması gerekmektedir. Gerekli izinlerin alınması ile yapılacak deneylerde bu maddenin ihlali söz konusu olmayacağı kanaatindeyiz, fakat eksiklik olursa bu maddenin de savcının iddianamesinde en üst seviyede yer alacağı da kaçınılmazdır.

Gerek Anayasal hükümlerde gerekse TCK çerçevesinde sorumluluklarımızı yerine getirirken bize en büyük güç ve dayanak sunan önemli kanun hekim ve diğer sağlık personeli için Tababet ve Şuabatı Tarzı icrasına kanunla, hemşireler için ise Hemşirelik Kanunudur. Bu iki kanun tüm sağlık profesyonellerinin insan üzerinde hangi yetkilerle ne tür tıbbi ve cerrahi uygulamalara yetkili olduklarına açıklık getirmektedir. Bu kanunlar neden önemlidir,

bu soruya karşılık cevabımız şu olacaktır. Yargı kurumları nezdinde yapılacak şikâyetlerde. İlk bakılan şey bu kanunlara göre bir eğitime sahip mi? Bir diploma, uzmanlık belgesi, eğitim sertifikası var mı? Bu sorulara olumlu yanıt alındıktan sonra ikinci olarak şikâyet edilen kişi bu kanunlar ve bağlı yönetmeliklerin vermiş oldukları yetkiler mi kullanılmış yoksa yetki aşımı söz konusu mu? Bu sorularda aranan tabiplik yetkileri, uzmanlık alanı yetkileri ya da dış tabibi, uzman dış tabibi yetkileri ya da diğer sağlık personeli yetkilerinde bir uygunluk var mı? Yoksa yetki aşımı var mı? Bunlar kontrol edildikten sonra ancak yapılan işlemin tıbbi uygunluğu var mı, yapılan işlem ülkemizce kabul edilen tıp bilimine uygun mu sorusu sorulmaktadır. Bu unsurlardan herhangi bir eksik kalırsa ilgili sağlık profesyoneli, TCK'na göre cezalandırılır yada idari ve mali yaptırımlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu nedenle bu yetki kanunları çok büyük öneme sahiptir.

1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatları Tarzı icrasına Dair Kanun'u incelediğimizde ilk bölüm tabiplere ayrılmıştır. Bu bölümde 1. Maddede yurt içinde tabiplik yapabilmenin ve hasta tedavi edebilmenin temel şartının tıp fakültesinden diploma sahibi olmak olarak ortaya konmuştur. 2. Maddede ise bu diplomanın T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tescil ve tasdik olması gerektiğini belirterek bu kişilerin mecburi hizmetlerini de yapmaları zorunlu kılınmıştır. 3. Maddede ise herhangi bir cerrahi branşta uzmanlık belgesi olmayan tabiplerin sadece küçük cerrahi işlemleri ve sünnet yapabileceği belirtilmiş ve cerrahi işlemlere yetkisi olmadığı açıkça ifade edilmiştir. Burada araştırma yapan tabiplerin cerrahi uzmanlıkları yoksa cerrahi işlemde kaçınmaları elzemdir. Bu kanunun 8. maddesinde ise herhangi bir uzmanlık dalında yetkili olabilmek için Tıp Fakültelerinden veya Sağlık Bakanlığına bağlı uzmanlık veren kurumlardan uzmanlık belgesi almaları gerekmektedir. Eğer tabip yurtdışından uzmanlık belgesi almış ise usulüne uygun denklik işlemi yapıldıktan sonra bu uzmanlık belgesini kullanabileceğini hüküm altına alan kanun tabiplerin ve uzman tabiplerin nelere yetkileri olduğunu hususunda ise ek 13 üncü maddesi gereği çıkarılan ve 22 Mayıs 2014 tarih ve 29007 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik hükümlerine uymak gerekmektedir. Bu yönetmeliğin 5. Maddesi tüm sağlık meslek mensuplarının uyması gereken temel kuralları ve etik ilkeleri ortaya koyarken Ek: 1 de yer alan bölüm de ise şu kurallar ortaya konmuştur.

"Tabip ve uzman tabip

a) Tıp ve uzmanlık eğitimi sırasında kazanmış olduğu bilgi, beceri ve tutum çerçevesinde, tıbbi ilke ve yöntemleri uygulayarak birey ve toplumu sağlık sorunlarından, hastalıklardan ve yaralanmalardan koruyucu tedbirleri alır, tanı, tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları yapar ve olası komplikasyonların önlenmesi için çalışır. Ortaya çıkan komplikasyonlarda uygun müdahaleyi yapar, gerektiğinde hastayı sevk eder.

b) Tıp ve uzmanlık eğitimi sırasında kazandığı bilgi ve becerilere ilaveten, mesleği ile ilgili eğitim ve bilimsel faaliyetler yoluyla kazandığı bilgi ve beceriler çerçevesinde sanatlarını icra ederler.

c) Birlikte çalıştığı diğer sağlık meslek mensupları tarafından gerçekleştirilen tıbbi bakım ve uygulamaları planlar, izler ve denetler.

ç) Adli vakalarda ilgili mevzuatlarda tanımlanan iş ve işlemleri yapar.

d) Gerekli gördüğü durumlarda, diğer tabip, uzman tabip veya birimden konsültasyon ister. Konsültasyon istenen tabip veya uzman tabip bu isteğe icabet eder.

e) Başka bir birime veya kuruma sevkı gereken hastaların, tıbben gerekli şartlar sağlanarak sevk edildiği birime veya kuruma ulaşımı için gerekli tedbirleri alır.”

Tabipler hem mesleklerini icra ederken hem de insan üzerinde yapılan çalışmalarda bu kanun çerçevesinde iş ve işlem yapmak zorundadırlar. Bu kanunun 26 ve 27. Maddeleri hükümlere uymayan tabiplere uygulanacak para cezalarını düzenlemekte. 25. Madde ise tabiplik yetkisi olmayan kişilerin tabiplik yetkisi kullanması halinde 2 yıldan 5 yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılacağı hükme bağlanmıştır. Bu nedenle insan üzerinde deney çalışması yapan hekim dışı sağlık personelinin buna dikkat etmesi zorunludur. Yoksa bu kapsamda hapis cezası alması kaçınılmaz olacaktır. Bu kanunun 28. Maddesi ise”- (Değişik: 23/1/2008-5728/25 md.) (1) Hekimlik mesleğinin icrası için; Türk Ceza Kanununun 53 üncü maddesinde belirtilen süreler geçmiş olsa bile; kasten işlenen bir suçtan dolayı beş yıl veya daha fazla süreyle ya da devletin güvenliğine karşı suçlar, Anayasal düzene ve bu düzenin işleyişine karşı suçlar (...) (1), zimmetsizlik, irtikâp, rüşvet, hırsızlık, dolandırıcılık, sahtecilik, güveni kötüye kullanma, hileli iflas, ihaleye fesat karıştırma, edimin ifasına fesat karıştırma, suçtan kaynaklanan malvarlığı değerlerini aklama veya kaçakçılık suçlarından hapis cezasına mahkûm olmamak gerekir. İcrayı sanat etmesine mani ve gayrikabili şifa bir marazı akli ile malul olduğu bilmuayene tebeyyün eden tabipler, Sağlık Bakanlığının teklifi ve Sağlık Bakanlığı Yüksek Disiplin Kurulu kararıyla icrayı sanattan menolunur ve diplomaları geri alınır.” Tabiplerin diplomalarının hangi durumlarda geri alınacağı ortaya konmuştur. Burada iyileşmeyeceği kesin olan akıl sağlığı bozulmuş ve bu durum mesleğini yerine getiremeyecek kadar ağır olan tabiplerin diplomalarının geri alınacağını hükme bağlamış ve bu madde de belirtilen suçlar kapsamında hapis ceza alanların hekimlik yapamayacağını hükme bağlamıştır. Bu nedenlerle ceza aldığı halde mesleğini icra eden tabipler herhangi bir şekilde yine yargı önüne çıkarılsa, diplomasız ve yetkisiz olacakları için hiçbir tıbbi hata yapmamış olsalar dahi yetkisiz işlem yapmaktan tekrar hapis cezası ile karşı karşıya kalacaklardır.

Bu kanunun 29-46 maddeleri dış tabibi ve uzman dış tabiplerini ilgilendiren benzer hükümler içermektedir. 47-57. Maddeler ebeler için benzer hükümleri içermekte olup, bu kanunun ek 13. Maddesi ise pek çok sağlık meslek mensuplarının yetki ve sorumluluklarını kanunu çerçeveye almıştır. Ayrıca dış tabibi uzman dış tabipleri de dâhil tüm sağlık personelinin 22 Mayıs 2014 tarih ve 29007 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik hükümlerine uymak gerekmektedir. Bu yönetmeliğin 5. Maddesi tüm sağlık meslek mensuplarının uyması gereken temel kuralları ve etik ilkeleri ortaya koyarken ek: 1 de yer alan bölüm de ise her meslek mensubuna özel yetki ve kurallar ortaya konmuştur. Hemşireler ise 2.3.1954 tarih ve 8647 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan 6283 sayılı Hemşirelik Kanunu ve bu kanuna bağlı çıkarılan 8.3.2010 tarih ve 27515 sayılı Resmi Gazete yayınlanan Hemşirelik Yönetmeliği kuralları çerçevesinde çalışmak ve bu mevzuata uymak zorunluluğu vardır. Sonuç olarak insan üzerinde deney yapan ekip üyeleri yapacakları işlemde mesleklerinin uygulanmasında geçerli hükümlere araştırmaları boyunca da uymaları zorunlu ve gereklidir.

Araştırmacıların karşılaştığı sorunlardan biri de ortaya çıkan suçun disiplin açısından soruşturulmasıdır. Gerek Anayasa gerekse TCK ve diğer kanunları ihlal edildiğinde ceza soruşturması yanında suçun mahiyetine göre disiplin soruşturması da açılacaktır. Yine etik ihlallerde direkt disiplin soruşturması açılacaktır. Bu durumda açılan disiplin soruşturması eğer araştırmacı 657 sayılı Devlet Memurları Kanununa tabi ise bu kanunun 125 maddesinde sayılan suçların karşılığı olan disiplin cezası ile cezalandırılacaktır. Araştırmacı 2547 sayılı Yükseköğretim Kanununa tabi ise bu kanunun 53. Maddesinde sayılan suçların karşılığı olan disiplin cezası ile cezalandırılacaktır. Bu nedenle disiplin işlemleri ve etik işlemler hakkında da bilgi sahibi olmak önemlidir.

Araştırmacıların Tüzüklerden Kaynaklı Sorumlulukları

Bu konuda hekimlere yükümlülüklerini hatırlatan düzenleme Deontoloji Nizamnamesidir. Bu nizamnamenin birinci kısım umumi kaide ve esaslar bölümünde yer alan 2. Madde si bize insana saygı göstermemizi hatırlattıktan sonra ayırım yapmamamızı ve hastalara üst düzey bir ilgi ve alaka göstermemizi emretmektedir.

"Madde 2 – Tabip ve dış tabibinin başta gelen vazifesi, insan sağlığına, hayatına ve şahsiyetine ihtimam ve hürmet göstermektir.

*Tabip ve dış tabibi; hastanın cinsiyeti, ırkı, milliyeti, dini ve mezhebi, ahlaki düşünceleri, karakter ve şahsiyeti, içtimai seviyesi, mevkii ve siyasi kanaati ne olursa olsun, **muayene ve tedavi hususunda azami dikkat ve ihtimamı göstermekle mükelleftir.**"*

Yine 3. Maddesi bize acil durumlarda ihtisas ayırımı yapmadan gerekli bakımın sağlanamadığı durumlarda acil yardımda bulunmayı emreder.

"Madde 3 – Tabip, vazifesi ve ihtisası ne olursa olsun, gerekli bakımın sağlanamadığı acil vakalarda, mücbir sebep olmadıkça ilk yardımda bulunur.

Dış tabibi de, kendi sahasında aynı mükellefiyete tabidir."

Yine 10 maddede araştırmacı tabiplere araştırma yaptıkları yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin faydalı olduğuna ve zarar vermeyeceğine kanaat getirecek kadar araştırma yapmadan hastaya tavsiye edemeyeceğini ve hastasına uygulayamayacağını ortaya koymaktadır.

"Madde 10 – Araştırma yapmakta olan tabip ve dış tabibi, bulunduğu teşhis ve tedavi usulünü, yeter derecede tecrübe ederek faydalı olduğuna veya zararlı neticeler tevhit etmeyeceğine kanaat getirmedikçe, tatbik veya tavsiye edemez. Ancak, yeter derecede tecrübe edilmemiş olan yeni bir keşfin tatbikatı sırasında alınacak tedbirler hakkında ilgililerin dikkatini celbetmek ve henüz tecrübe safhasında olduğunu ilave etmek şartı ile bu keşfi tavsiye edebilir.

Bir keşif hakkında yanlış kanaat uyandıracak ifadeler kullanılması yasaktır."

Yine 11. Madde tecrübe etmek için insan üzerine deneyi yasaklamaktadır. Ancak başka tedavi usulleri ile tedavi olmayacağı anlaşılan hastalara hayvan deneyleri ile faydalı olduğu anlaşılan tedavi usullerinin uygulanmasına izin verirken tedaviden faydalanamayan hastanın daha kötü bir duruma düşmemesini şart koşmaktadır. Yani uygulama hastada beklenen faydayı sağlamasa bile en azından zarar vermemesi gerektiğini belirtmektedir.

Ayrıca maddenin sonunda herhangi bir tecrübe yapılmadan zarar vermeyeceği kesin olan ve hastayıda kurtaracağı düşünülen uygulamaya izin vermektedir.

“Madde 11 – Tecrübe maksadı ile insanlar üzerinde hiç bir cerrahi müdahale yapılamayacağı gibi aynı maksatla, kimyevi, fiziki veya biyolojik şekilde herhangi bir tedavi de tatbik edilemez.

Klasik metodların bir hastaya fayda vermiyeceği klinik veya laboratuvar muayeneleri neticesinde sabit olduğu takdirde, daha önce, mütat tecrübe hayvanları üzerinde kâfi derecede denenmek suretiyle faydalı tesirleri anlaşılmiş olan bir tedavi usulünün tatbiki caizdir. Şu kadar ki, bu tedavinin tatbik edilebilmesi için hastaya faydalı olacağıının ve muvaffakiyet elde edilmemesi halinde ise mütat tedavi usullerinden daha elverişsiz bir netice alınmayacağıının muhtemel bulunması şarttır.

Evvelce tecrübe edilmiş olmamakla beraber, zarar vermesine ihtimal bulunmayan ve hastayı kurtarması kati görülen bir müdahale yapılabilir.”

ARAŞTIRMACILARIN YÖNETMELİKLERDEN KAYNAKLI SORUMLULUKLARI

Bu konuda en önemli yönetmelik hasta hakları yönetmeliğidir. Bu yönetmeliğin verdiği genel haklar tüm araştırmalarda dikkate alınması gerekir. Bunlar; sağlık hizmetlerinden adalet ve hakkaniyete uygun olarak faydalanma, bilgi edinme, sağlık kuruluşunu seçme ve değiştirme, personeli tanıma, seçme ve değiştirme, öncelik sırasının belirlenmesini isteme, tıbbi gereklere uygun teşhis, tedavi ve bakım, tıbbi gereklilikler dışında müdahale yasağı, ötenazi yasağı, tıbbi özen gösterilmesi, sağlık durumu ile ilgili bilgi alma hakkı, genel olarak bilgi isteme, kayıtları inceleme, kayıtların düzeltilmesini isteme, mahremiyete saygı gösterilmesi, rıza olmaksızın tıbbi ameliyeye tabi tutulmama, bilgilerin gizli tutulması, tedaviyi reddetme ve durdurma, alışılmış olmayan tedavi usullerinin uygulanması, güvenliğinin sağlanması, dini vecibeleri yerine getirebilme ve dini hizmetlerden faydalanma, insani değerlere saygı gösterilmesi ve ziyaret, refakatçi bulundurma, müracaat, şikâyet ve dava hakkı olarak sıralanabilir.

Bu hakların haricinde de yönetmeliğin altıncı bölümünde araştırmalarda dikkat edilmesi gereken hususlar sıralanmıştır.

“Tıbbi Araştırmalar Tıbbi Araştırmalarda Rıza

Madde 32- Hiç kimse; Bakanlığın izni ve kendi rızası bulunmaksızın, tecrübe, araştırma veya eğitim amaçlı hiçbir tıbbi müdahale konusu yapılamaz. Tıbbi araştırmalardan beklenen tıbbi fayda ve toplum menfaati, üzerinde araştırma yapılmasına rıza gösteren gönüllünün hayatından ve vücut bütünlüğünün korunmasından üstün tutulmaz. Tıbbi araştırmalar, sadece, mevzuata göre araştırmada bulunmayan yetkili ve yeterli tıbbi bilgi ve tecrübeyi haiz olan personel tarafından, mevzuat ile belirlenmiş bulunan yerlerde yürütülür. Gönüllünün tıbbi araştırmaya rıza göstermiş olması, bu araştırmada görev alan personelin sorumluluğunu ortadan kaldırmaz.”

Bu maddede Sağlık Bakanlığı izni ve hastanın rızası olmadan hasta üzerinde deney yapılamayacağı hüküm altına alınmıştır. İnsan üzerinde deneyde kamu yararı gözetilmeli ve yapılan işlemlerde hastanın hayatını riske etmemeli ve vücut bütünlüğünün korunması hakkını ihlal etmemelidir. Yine bu maddeye göre insan üzerinde deneyi yasal yetkileri olan ve yeterli bilgi ve deneyimi olan araştırmacılar yapmalıdır. Bu tür araştırmalar yine Sağlık Bakanlığınca

ruhsatlandırılmış hastanelerde yapılmalıdır. Ayrıca bu madde bize araştırmaya gönüllü onam vererek katılan kişilere karşı araştırmacının tıbbi sorumluluklarının olduğu hatırlatılmaktadır.

Yönetmelik gönüllünün nasıl korunacağı ve bilgilendirileceğini şöyle açıklamaktadır;

"Madde 33- Araştırmalarda, gönüllünün sağlığına ve diğer kişilik haklarına zarar verilmemesi için gereken bütün tedbirler alınır. **Araştırmanın gönüllüye vereceği muhtemel zararlar önceden tespit edilemediği takdirde; gönüllü, rızası bulunsa dahi, araştırma konusu yapılamaz.**

Gönüllü; araştırmanın maksadı, usulü, muhtemel faydaları ve zararları ve araştırmaya iştirak etmekten vazgeçebileceği ve araştırmanın her safhasında başlangıçta verdiği rızayı geri alabileceği hususlarında, önceden yeterince bilgilendirilir."

Bu madde araştırmacıya gönüllü deneye katılan kişiye sağlığına zarar verecek her türlü uygulamadan kaçınılmasını emrederken muhtemel oluşacak komplikasyonlara karşı alınacak tüm tedbirlerin alınması gerektiğini söylemektedir. Eğer bu komplikasyonları önleyici tedbir alınmıyorsa bu tür uygulamaların araştırma konusu yapılamayacağı aşîkârdır. Maddenin ikinci bölümünde gönüllüye açıklanması gereken temel hususlar vurgulanmıştır. Bunların neler olduğunu şöyle sıralayabiliriz; Araştırmanın amacı veya neden yapıldığı, ne tür uygulamaların yapılacağı, araştırmacının hastalara veya topluma ne tür yararlarının olacağı hususlarıdır. Ayrıca gönüllünün istediği zaman araştırmaya katılmaktan vazgeçebileceği, rızasını geri alabileceği hatırlatılması gereken önemli konulardır.

Bu yönetmeliğe göre rızanın nasıl alınacağı şöyle tanımlanmıştır.

"Madde 34- Tıbbi araştırma hakkında yeterince bilgilendirilmiş olan gönüllünün rızasının maddi veya manevi hiçbir baskı altında olmaksızın, tamamen serbest iradesine dayanılarak alınmasına azami ihtimam gösterilir. **Tıbbi araştırmalarda rıza yazılı şekil şartına tabidir."**

Burada esas olan kişi baskı altına alınmadan ve serbest iradesi ile yazılı alınmasıdır. Bence bu işlemi yaparken kişinin yanında bir tanığı ve araştırmacının yanında ise bir araştırmacı tanığı olması faydalıdır. Bunlar onam metnine şahit olarak imza atmalıdırlar. Çok te reddüt edilirse onam alınırken tarafların uygun görmesi halinde sesli ve görüntülü kayıt altına alınması mümkündür.

18 yaşın altında olanlar ve temyiz kabiliyeti olmayanların durumu şöyle izah edilmiştir; **"Madde 35-** Reşit ve mümeyyiz olmayanlara, kendilerine faydası olmadan, sırf tıbbi araştırma amacı güden tıbbi müdahaleler hiçbir surette tatbik edilemez. Faydaları bulunması şartı ile reşit ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde tıbbi araştırma yapılması, velilerinin veya vasilerinin rızasına bağlıdır. Kanuni temsilci tarafından muvafakat verilmeyen hallerde, 24 üncü maddenin ikinci fıkrası hükmü uygulanır." Bu grup kişilerin yapılan işleminden hastalığını tedavi etmek gibi faydalanacağı bir durum yoksa deneye katılamayacağı açıkça belirtilmekte olup, bunlara sırf deneme amaçlı işlem yapılamayacağı kesin hükme bağlanmıştır. Fayda göreceği anlaşılan durumlarda araştırma yapmak veli veya vasisinin iznine tabidir. Eğer veli veya vasisi izin vermiyorsa mahkemeye başvurularak mahkeme kararı ile işlem yapılabilir.

Bu yönetmeliğe göre ilaç ve terkiplerin araştırma amacıyla kullanımı ile ilgili ise şu hükmü koymuştur;

“Madde 36- Özel mevzuatına göre izin veya ruhsat alınmış olsa dahi, sırf tıbbi araştırma amacı ile hasta üzerinde kendi rızası ve Bakanlığın izni bulunmaksızın hiçbir ilaç ve terkip kullanılamaz. İlaç ve terkiplerin tıbbi araştırmada kullanımı, 29/11/1993 tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümlerine tabidir.”

Buna göre araştırmacılar Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlanmış olsa bile ilaç çalışmalarında hastanın rızası ve Sağlık Bakanlığının izni alınması gerekmektedir. Bu konuda ilgili yönetmelik çerçevesinde gerekli işlemlerin yapılması elzemdir.

Yönetmelikler açısından son olarak İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği değinmekte fayda olduğunu düşünmekteyim. Bu yönetmeliklerin ışığında klinik araştırmalar etik kuruluna yada girişimsel olmayan işlemler için girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kuruluna başvuru yaparak gerekli etik izinlerin alınması araştırmacıları etik ihlalden koruyucu önemli mekanizmalardandır. Bu yönetmelikler ayrıca ihtiyaç duyulan izin mekanizmalarını da açıklamaktadır. Bu tür izinlerinde ihmal edilmeden alınması önemlidir.

SONUÇ

Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarını hastalar üzerinde deneyerek sonuca ulaşmak istedikleri zaman bu bölümde aktardığımız hususlara dikkat ettikleri takdirde hem hastalara zarar vermemiş ve onlara katkı sağlamış olurlar hem de kendilerini ceza ve disiplin soruşturmalarına maruz kalmazlar ayrıca tazminat davalarına da muhatap olmazlar.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, 1982, T.C. Resmi Gazete, sayı 17844, 20.10.1982
2. Anayasa Mahkemesi Kararı, 26.12.2018 tarih 2015/10606, T.C. Resmi Gazete, sayı 30664, 23.01.2019
3. 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu, 2004, T.C. Resmi Gazete, sayı 25611, 12.10.2004
4. 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun, 1928, T.C. Resmi Gazete, sayı 863, 14/4/1928
5. Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik, 2014, T.C. Resmi Gazete, sayı 29007, 22 Mayıs 2014
6. 6283 sayılı Hemşirelik Kanunu, 1954, T.C. Resmi Gazete, sayı 8647, 2.3.1954
7. Hemşirelik Yönetmeliği, 2010, T.C. Resmi Gazete, sayı 27515, 8.3.2010
8. 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu, 1967, T.C. Resmi Gazete, sayı 12056, 23.07.1965
9. 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu, 1981, T.C. Resmi Gazete, sayı 170506, 6.11.1981
10. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi, 1960, T.C. Resmi Gazete, sayı 10436, 19.02.1960
11. Hasta Hakları Yönetmeliği, 1998, T.C. Resmi Gazete, sayı 23420, 01.08.1998
12. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 2013, T.C. Resmi Gazete, sayı 28617, 13.04.2013
13. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, 2014, T.C. Resmi Gazete, sayı 29111, 06.09.2014

MİDE KANSERİNİN EKONOMİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Economic Evaluation of Gastric Cancer

Enis Baha Biçer

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü
ORCID ID: 0000-0002-1624-4988

Nurperihan Tosun

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü
ORCID ID: 0000-0001-6548-3099

ÖZET

Her yıl dünya çapında 1 milyondan fazla kişiye yeni mide kanseri teşhisi konulması ile mide kanseri küresel bir sağlık sorun haline gelmiştir. Son 5 yılda insidans ve mortalitedeki dünya çapındaki düşüşe rağmen, mide kanseri kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Kanser türleri arasında mide kanseri, hastalar, aileleri ve sağlık sistemi üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Sağlık hizmetlerinin artan maliyetinden dolayı bu ekonomik yükün gelecekte daha da artması öngörüldüğünden mide kanserinin maliyetinin belirlenmesine yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ekonomik yük; Kanser; Mide Kanseri; Sağlık ekonomisi

ABSTRACT

Gastric cancer has become a global health problem, with more than 1 million people diagnosed with new stomach cancer every year worldwide. Despite the worldwide decline in incidence and mortality over the past 5 years, gastric cancer remains the third leading cause of cancer-related death. Among the cancer types, gastric cancer poses a great economic burden on patients, their families and the health system. Since this economic burden is predicted to increase in the future due to the increasing cost of health services, there is a need for studies to determine the cost of gastric cancer.

Keyword: Cancer; Gastric cancer; Economic burden; Health economy

GİRİŞ

Günümüzde bilim ve teknolojinin gelişmesi ile birlikte tıp alanında da ilerlemelerin yaşanması, doğumda beklenen yaşam süresinin uzaması, yaşlanma, nüfus artışı, kronik hastalıkların artışı, sağlık harcamalarının ve maliyetlerin artması ile verimlilik tartışmaları sağlık ekonomisi kavramının gelişiminde etkili olmuştur [1].

Geçtiğimiz son otuz boyunca sağlık teknolojileri, toplumların sağlık durumunun iyileştirilmesine büyük katkı sağlamıştır. OECD ülkelerinde insan ömrünün uzaması ve olumlu sağlık çıktıları elde edilmesinin yanında sağlık harcamaları, genel ekonomik büyümeden daha hızlı bir artış göstermiştir. Sağlık harcamalarındaki büyüme bir dizi faktöre bağlanabilir. Bunlar; yaşlanan nüfus, kronik hastalıkların artan prevalansı, sağlık hizmetleri kaynak kullanım fiyatlarındaki enflasyon, teknolojik ilerlemeler ve artan ilaç harcamaları gibi faktörlerdir. Sağlık sektörün gayri safi milli hasıladaki payı arttıkça, sağlık alanında ekonomik konular artan bir öneme sahip olmuştur. Klinisyenler, başlıca üçüncü taraf ödeyiciler, hükümet ve sektör tarafından alınan inisiyatiflerin bir sonucu olarak daha uygun maliyetli tedavi uygulamalarını benimseme konusunda artan bir baskı altındadır.

Ekonomi ve Sağlık Ekonomisi

Ekonomi genel olarak kaynakların kıt olduğu gerçeğinden hareketle eldeki kaynakların her alanda en iyi şekilde kullanılması gerekliliğine dayanan bilim dalıdır. Kaynakların sınırlı olması bireysel ve toplumsal düzeyde alınacak kararlarda birçok alternatif arasından seçim yapma zorunluluğunu da beraberinde getirmektedir. Ekonomi hem mal ve hizmetlerin üretimi hem de üretilen mal ve hizmetlerin dağıtımını ile ilgilenebilir. Ekonominin bakış açısı toplumun geneli olmakla birlikte konusu kısıtlılıklar ve seçeneklerdir. Eldeki kısıtlı kaynakların topluma en çok fayda oluşturacak seçeneğe dağıtımını sağlayan mekanizmadır [2].

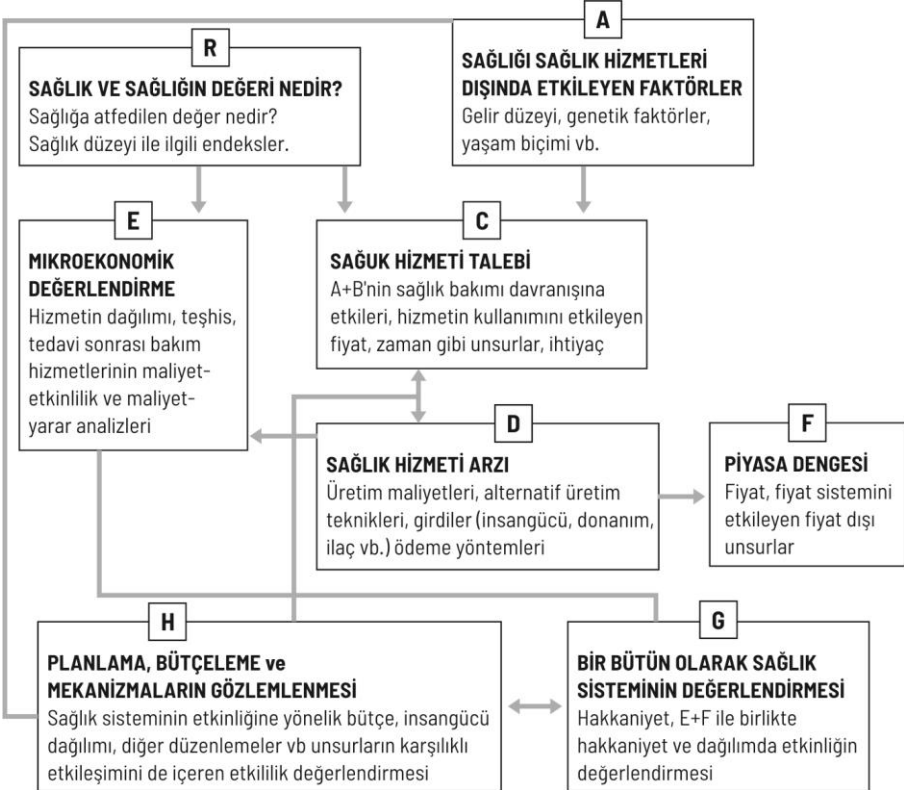
Uygulamalı ekonomi ve beraberinde sağlık ekonomisi eldeki sınırlı kaynakların hangi öncelikli alanlara dağıtılması gerektiği konusuna odaklanmaktadır. Sağlık ekonomisinin iki temel bileşenin en iyi bölüşüm/dağıtım ve en iyi üretim olduğu söylenebilir. Bu iki bileşeni göz önünde bulundurarak sağlık ekonomisi, sağlık sektörüne ayrılan kaynakların en rasyonel ve etkin bir şekilde kullanılması yoluyla sağlık hizmeti üretilmesi ve üretilen sağlık hizmetlerinin toplumun oluşturan sosyal gruplar arasında en iyi şekilde dağıtımını olarak tanımlanabilir [3]. Böylelikle de mikro düzeyde sağlık yöneticilerine makro düzeyde ise politika belirleyicilere kanıta dayalı karar almalarında destek olan teknik ve yöntemleri içermektedir. Dünyada sağlık ekonomisi kavramı 1960'lı yıllardan itibaren gelişmeye başlamış olup bu alanda yapılan çalışmalar 1960'lı yıllarda hızla ilerlemiştir. Türkiye'de ise sağlık ekonomisi ile ilgili kavramların tartışılmaya başlanması 2000'li yılların ortalarına dayanmaktadır [4].

Ekonomi kurallarının sağlıkla ilgili alanlarda uygulanması sağlık ekonomisi olarak tanımlanabilir. Bu açıdan da sağlık ekonomisinin genel olarak aşağıda yer verilen konularla ilgilendiği ifade edilebilir [5]. Bunlar;

- Sağlık kuruluşlarının organizasyonu ve finansmanı
- Sağlık politikası ve düzenleyici araçlar
- Sağlık sistemlerinin uluslararası karşılaştırmaları
- Sağlık hizmeti arzı ve talebi
- Sağlıkta eşitsizlikler
- Sağlık sigortası arzı ve talebi

- Sağlık hizmetlerinin verimliliğinde kullanılan kaynakların miktarı
- Kaynakların sağlığı geliştirici faaliyetler arasında tahsisi
- Sağlıkla ilgili alanlarda tahsis edilen ve kullanılan kaynakların verimliliği
- Sağlık hizmetlerinin koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici düzeyde insanlar ve toplum üzerine etkileri.
- Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi (maliyet çalışması, bütçe etki analizi veya ekonomik değerlendirme vb.)

Sağlık ekonomisinin kapsamında; sağlığı etkileyen faktörler, sağlık ve sağlığın değeri, sağlık hizmeti talebi, sağlık hizmeti arzı, mikroekonomik değerlendirme, piyasa dengesi, planlama, bütçeleme ve mekanizmaların gözlemlenmesi ve bir bütün olarak sağlık sisteminin değerlendirilmesi yer almaktadır [6]. Aşağıda Şekil 1'de sağlık hizmetlerinin kapsamına diğer bir ifade ile sağlık ekonomisinde temel tartışma alanlarına yer verilmiştir.



Şekil 1. Sağlık Ekonomisinin Kapsamı [6]

Sağlık hizmetlerindeki ilerlemeler giderek iki ana bilgi kaynağına bağlı görünmektedir. Birincisi, yeni veya geliştirilmiş müdahale stratejileri yoluyla sağlık sonuçlarını iyileştirme yeteneğidir. Klinik etkililiği ve güvenliği anlamaya yönelik olan birincil kaynak, kanıta dayalı

tibbin temel taşı oluşturulmaktadır. İkinci bilgi kaynağı ise toplumun müdahale stratejileri için ödeme yapma yeteneği ve istekliliği ile ilgilidir. Sağlık ekonomisi alanı, sağlık sistemi içerisinde nicel araçlar aracılığıyla kaynak tahsisi kararlarına yardımcı olan mekanizmaları içermektedir [7].

Sağlık sisteminin etkinliğini ölçmede bir takım ekonomik girdiler ve çıktılar kullanılmaktadır. Bu açıdan girdilere örnek olarak; kişi başı sağlık harcamaları, hekim sayısı, hastane yatak sayısı verilebilirken, çıktılara örnek olarak ise sağlıklı beklenen ömür, bebek ölüm hızı verilebilir [8]. Sağlık sisteminin performansını değerlendirmede sağlık çıktılarının yanı sıra sağlık insan gücü dağılımı, çalışma koşulları ve bütçe gibi alanlar sistemin arz koşullarının etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir [6].

Kanser Ekonomisi

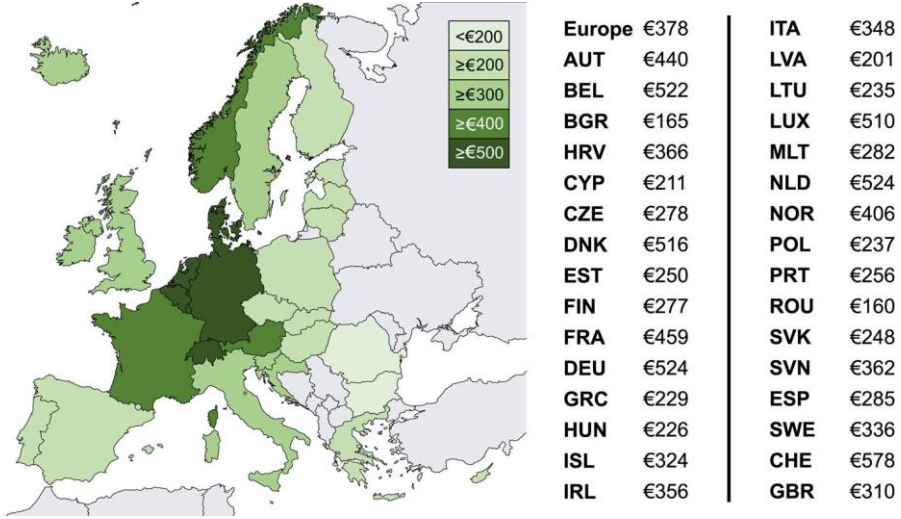
Kanser dünya çapında önde gelen bir ölüm nedeni olup 2020'de yaklaşık 10 milyon ölüm gerçekleşmiştir. 2020 yılında dünyada 19,3 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş olup bu sayının 2040'da 30.2 milyon olması öngörülmektedir. 2020 yılında yeni görülen vakalar incelendiğinde 19,3 milyon yeni kanser vakasının 11.7'sinin (2.261.419) meme kanseri, % 11.4'ü (2. 206. 771), %10'u (1.931.590) kolorektal, %7.3'ü (1.414.259) prostat ve %5.6'sı (1 089 103) mide kanserleri olduğu görülmektedir. 2020 yılı kanser nedeni ölümler incelendiğinde ise %18'ini akciğer, %9.4'ünü kolorektal, %8.3'ünü karaciğer ve %7.7'sini ise mide kanserleri oluşturmaktadır. Diğer bir ifade ile 2020 yılında dünya genelinde 768.793 kişi mide kanseri nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Türkiye'de ise 2020 yılında yeni görülen kanser vakası 234 bin olup, bu sayının 2020 yılında 393 bin olması öngörülmektedir. 2020 yılı mortalitesi ise 126 bin olup 2040'da bu sayının 233 bin olması ön görülmektedir [9].

Literatürde kanser ekonomisi ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiş olup aşağıda yer verilmiştir. Bradley ve ark.'nın (2011) çalışmasına göre Kolokteral kanserleri önleme politikalarının başarılı olması durumunda elde edilecek tasarruf 33.9 milyar \$ dır [10]. Yabroff ve ark.'nın (2011) çalışmasına göre ABD'de başlangıç aşamasında göğüs kanseri için yapılan harcama 1923 milyon \$ iken, akciğer kanseri için yapılan harcama 5074 \$'dır. Son evrelerde ise harcama düzeyi 5238 - 7710 \$'a kadar yükselmektedir [11]. Çakır Edis ve Karlıkaya (2007) Türkiye'de akciğer kanserinin maliyetleri üzerine yaptıkları çalışmada toplam maliyetin 1.473.530 dolar ve hasta başına ortalama 14.306 ± 17.705 dolar olduğunu tespit etmişlerdir [12]. Koçkaya ve ark.'nın (2013) çalışmasında Türkiye'de metastatik kolon kanserinde yaşam beklentisine dayalı en düşük toplam maliyet 5.359 Amerikan Doları olduğu belirlenmiştir [13]. Karacan ve Kılıçkan'ın (2016) ülkemizde gerçekleştirdiği çalışmada rahim kanserinin tarama maliyeti 2671,89 TL tedavi maliyeti ise 59.323.750 TL olarak saptanmıştır [14]. Torun ve Kutlar'ın (2018) aktardığına 2008 yılında SGK tarafından kanser tedavisi nedeni ile hastanelere yapılan ödeme 1 milyon 218 bin TL iken bu sayı 2012 yılında bu sayı 10 Milyon 371 bin TL'ye ulaşmıştır [15]. Türkiye' Akciğer Kanseri Raporu'na (2018) göre toplam akciğer kanseri ekonomik yükü 8.791.885.018 TL olduğu saptanmıştır [16]. TÜSAP (2020) tarafından gerçekleştirilen "Ulusal ve Uluslararası Ölçekte Sağlık Finansmanında Hastalık Yükü" çalışmasında dört

temel Bulaşıcı Olmayan Hastalık olan kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum yolu hastalıkları ve diyabetin Türkiye'ye yıllık maliyetinin 69,7 milyar TL olduğunu tahmin etmektedir. Bu maliyetin dağılımı incelendiğinde ise 24,6 milyar TL'nin devlete doğrudan maliyeti oluştururken, 45,1 milyar TL'nin ise ekonomiye dolaylı maliyeti oluşturduğu tespit edilmiştir [17].

Kanser, 2018'de Avrupa'da topluma tahmini 199 milyar € maliyete neden olmuştur. Toplam maliyetler Romanya'da kişi başına 160 € iken İsviçre'de 578 €'ya kadar değişmekteydi. Kanser tedavisine yapılan sağlık harcaması 103 milyar € olup, bunun 32 milyarı kanser ilaçlarına harcanmıştır. İnfomal bakım maliyetleri 26 milyar € olarak hesaplanmıştır.

Toplam üretkenlik kaybı 70 milyar€ olarak saptanmıştır. Bunun 50 milyarı erken ölümlerden 20 milyarı ise morbiditeden kaynaklanmaktadır [18]. Aşağıda Şekil 2'de 2018 yılında Avrupa ülkelerinde kanserin toplam maliyetine yer verilmiştir.



Şekil 2. 2018 yılında Avrupa'da kanserin toplam maliyeti (kişi başı, satın alma gücü paritelerine göre düzeltilmiş)[18]

Muyille'ye göre (2018) her yıl yeni kanser vakalarının küresel olarak ciddi bir artışın yaşanması ve en büyük artışın düşük ve orta gelirli ülkelerde olması beklenmektedir. Akciğer kanseri, kolorektal kanser ve meme kanserinden kaynaklanan ölüm ve sakatlık, küresel ölçekte en büyük ekonomik maliyetleri oluşturmaktadır. AB gibi yüksek gelirli bölgelerde, sosyal refah sistemi maliyetlerinin %15'i ve sağlık sistemi maliyetlerinin %20'si kanser tedavisine gitmektedir. AB'de erken kansere bağlı ölüm nedeniyle üretkenlik maliyetleri yılda 42,6 milyar Euro düşmekte ve kaybedilen iş günleri yılda 9,43 milyar Euro'ya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkeler sitotoksik ilaçların yalnızca %5'ini tüketirken, kalan %90'ı küresel kanserin %39'unun meydana geldiği daha zengin ülkelerde satılmaktadır [19].

Amerikan Kanser Derneği (ACS), Amerika'da 2020 yılında yaklaşık olarak 1.8 yeni kanser vakası teşhis edilerek toplamda 16,9 milyondan fazla Amerikalının kanser öyküsü oldu-

ğunu belirtmektedir. ABD'de önde gelen bir ölüm ve hastalık nedeni olarak, kanser sadece hastaların ve hayatta kalanların sağlığı üzerinde çok büyük bir zarar vermekle kalmamakta, aynı zamanda yıkıcı bir mali etki yaratmaktadır. 2018 yılında ABD'deki kanser hastaları, cerrahi prosedürler, radyasyon tedavileri ve kemoterapi ilaçları dahil olmak üzere kanser tedavileri için ceplerinden 5,6 milyar dolar ödemiştir. ABD'de 2015 yılında kanserle ilgili sağlık hizmetlerine yaklaşık 183 milyar dolar harcanmış ve bu miktarın 2030 yılına kadar %34'lük bir artışla 246 milyar dolara çıkması beklenmektedir [20].

Mide Kanseri Ekonomisi

Dünya Sağlık Örgütü 2020 verilerine göre mide kanseri dünya genelinde en çok görülen kanser türleri arasında beşinci (1.089.103) sırada, ölüm nedenleri arasında da dördüncü (768.793) sırada yer almaktadır. 2040 yılında dünya genelinde mide kanseri sayısının 1.77 milyon olması ve ölümlerin 839 bin olması öngörülmektedir. Türkiye'de ise 13.075 kişi mide kanseri olmakla beraber mortalitesi 10.789'dur [21]. Mide kanseri insidansı ve mortalitesi bölgeye göre oldukça değişken olmakla birlikte yüksek oranda diyete ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlıdır [22].

Mide kanseri ekonomisi üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Knopf ve ark.'nın. (2011) ABD'de yürüttüğü çalışmasında yeni teşhis edilen mide kanseri hastaları için ortalama aylık toplam sağlık bakımı maliyetinin, mide kanseri olmayan benzer plan kayıtlarına göre 18 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır. Buradaki en büyük fark yatan hasta maliyetleri olup bunu ilaç ve radyoloji maliyetleri izlemektedir. ABD'de mide kanseri daha az yaygın olmasına rağmen, hasta bazında bu hastalığın önemli maliyetlerle ilişkili olduğu görülmektedir [23]. Sun ve ark.'nın (2018) Çin'de yürüttükleri çalışmaların ilk kür tedavilerinin ortalama tıbbi giderleri 2011 yılında yaklaşık 43.249 CNY (6851 USD) olduğu saptanmıştır [24]. Zou ve ark.'nın Çin'de yürüttükleri çalışmada her bir vaka için tespit ve tedavinin 5,249\$'a ve QALY başına artışın 459\$'a mal olduğu saptanmıştır [25]. Zhang ve ark.'nın (2020) Çin'de gerçekleştirdiği çalışmasında ise hasta başına genel ortalama doğrudan harcamanın 9,899 ABD doları (tıbbi harcama %91,2, tıbbi olmayan harcama %8,8) ve aşama I, II, III ve IV için harcamaların 8,648 ABD doları, 9,004, 9,810 ABD doları ve 10.816 ABD doları olduğu tahmin edilmiştir. Sırasıyla; aşama III ve IV'teki harcama, aşama I ve II'dekinden önemli ölçüde daha yüksektir. Ayrıca mide kanseri teşhisi konan yeni bir hastanın bir yıllık cepten harcaması 5.368 dolardı ve önceki yıl hane gelirlerinin %63,8'ini oluşturmaktaydı. Bu da ailelerin %79,2'sinin yönetilemez bir mali yüke maruz kalmasına yol açmıştır [26]. Quintana ve ark.'nın (2018) Meksika'da metastatik mide kanserleri üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada birinci ve ikinci basamak tedavide hasta başına aylık ortalama toplam maliyetin sırasıyla 1230 ABD doları ve 1192 ABD doları olduğu belirlenmiştir [27]. Eghdami ve ark.'nın (2019) 2016 yılında İran'ın Kohgiluyeh ve Boyer-Ahmad illerinde görülen mide kanserinin toplam maliyeti ve yükünün 436 237 ABD doları olduğu ve bunların çoğunluğu doğrudan tıbbi maliyetler (%59) olduğu saptanmıştır [28]. Jalilian ve ark.'nın (2019) İran'da yürüttükleri çalışmada mide kanserlerinin ortalama tıbbi doğrudan maliyet 3288.02 ABD doları olup, %18.19'unun hasta tarafından ve %81,81'inin

ise sigorta kuruluşları ve devlet sübvansiyonları tarafından ödendiği saptanmıştır [29]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise kanserin ülkeye yarattığı toplam ekonomik yük yaklaşık 4,6 milyar TL değerindedir [30].

Mide Kanserinin Ekonomik Boyutları

Sağlık ve sağlık hizmetlerinde ekonomik analiz, genellikle hükümetlerin ve diğer kurumların sağlık politikalarının hedeflerine daha iyi ulaşmasına yardımcı olmak amacıyla yapılmaktadır. Bu hedeflerin bilinmesi önem arz etmektedir. Sağlık ekonomistleri, sağlık ve eşitlik üzerindeki etkinin nasıl en üst düzeye çıkarılacağını değerlendirmeye odaklanmışlardır. Aynı zamanda bu boyutlar sağlık hizmetlerinin ekonomik değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

Maliyet Minimizasyonu (Cost-minimization) Boyutu

Maliyet minimizasyon analizinin temelinde sadece maliyet yer almaktadır. İki alternatif tedavinin veya müdahalenin klinik etkileri ve hastanın yaşam kalitesi üzerine etkileri aynı olduğu durumda maliyeti daha düşük olanın tercih edilmesidir [31].

Maliyet Etkililik (Cost-effectiveness) Boyutu

Maliyet etkililik analizinde farklı sağlık müdahalelerinin yarattığı sağlık etkisi ile ekonomik etkileri kıyaslayan formal bir çatı oluşturur. Genel olarak yeni ve mevcut durumda kullanılan teknolojilerin maliyet ve sonuçlarını karşılaştırır. Maliyet etkililik analizi karşılaştırma yapılan müdahalelerin sonuçları ve maliyetlerini karşılaştırarak herhangi bir müdahalenin tercih edilmesi için verilen kararların fırsat maliyeti ile ilgili bilgi sağlar ve yakın alternatifin seçilmemesi nedeni ile kaybedilen sağlık faydalarına ilişkin bilgi sağlar [32]. Maliyet-etkililik analizinde, sonuç olarak ifade edilen, tedavinin yararları ve zararları, bir hastanın kanser tedavisinden sonra beş yıl daha yaşaması diğer bir ifade ile kazanılan yaşam yılı sayısının doğal birimler cinsinden ölçülmedir [33].

Maliyet –Yararlanım (Cost-benefit) Boyutu

Maliyet-fayda analizinde, müdahalenin sonuçları para birimi cinsinden ifade edilir. Ölçüm, çok farklı konuların veya farklı müdahaleler birbirleriyle karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır Bu analizde alternatif müdahalelerin yararları ve zararları parasal birimlerle ifade edilmektedir. Bu karşılaştırma sonucunda da seçenekler arasında daha yüksek maliyet/yarar oranına sahip olanın seçilmesi beklenmektedir. Sağlık hizmetlerinden veya müdahaleden elde edilen yararlar prognozsuz sağ kalım, sağ kalım, kazanılan yaşam yılı gibi göstergelerle ifade edilmektedir [34].

Maliyet-Fayda (Cost -utility) Boyutu

Tıpta yaşamın miktarsal yönü kadar kalitesi de önem taşımaktadır. Kanser tedavilerinde kullanılan kemoterapi uygulamaları ile hastaların yaşam süreleri uzarken, yaşam kalite-

teleri azalmaktadır. Maliyet fayda analizinde en çok kullanılan sonuç ölçümleri QALY ve DALY'dir. QALY (quality adjusted life years) kaliteye göre ayarlanmış yaşam süresidir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bireyin yaşam kalitesi ile ilgili algısını sayısallaştırmaktadır. Genellikle mükemmel sağlık ve ölüm arasında olan tercihe dayalı bir dizi sağlık durumunu tanımlamaktadır. Burada optimal sağlık 1 iken ölüm 0 olarak değerlendirilmektedir. DALY (disability-adjusted life year) engelli yaşanan yıl sayısı ile erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının toplamının eklenmesiyle hesaplanan kayıp sağlıklı yaşam yıllarıdır. Diğer bir ifade ile sağlıklı bir yılın kaybı olarak ifade edilebilir [35,26].

Mide Kanserinde Maliyet Analizi Modellemesi

Ayaktan ve yatarak tedavi ayrımı maliyet bakımından da önemli bir farklılık arz etmektedir. Özellikle bazı yatarak tedavi edilebilen hastalıkların tedavisi gerektiğinde multidisipliner ve karma yaklaşım gerektirebilir ki kanser hastalıkları bunların en önemlilerindedir. Dolayısıyla, hangi tür hastalık olursa olsun, maliyet analizinin yapılması için belirli aşamalardan geçmesi gerekmektedir.

Mide kanserinin tedavisinde teşhis zamanı, farklı tedavi seçenekleri, hastanın vital bulguları, yaşı, öyküsü, belirtileri gibi birçok faktör sebebiyle standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

2018 yılında bir ilaç firması tarafından yapılan "Türkiye'de Mide Kanserinin Ekonomik Yükü" çalışmasında, doğrudan ve dolaylı maliyetler göz önüne alınarak dolaylı maliyetlerin toplam maliyetin %91'ini, doğrudan maliyetlerin ise toplam maliyetin %9'unu oluşturduğu tespit edilmiştir. Araştırma kapsamında, toplam hasta başı ortalama doğrudan maliyetinin ortalama 45 bin lira olduğu bulunmuştur. Türkiye'de mide kanseri hastaları için toplam doğrudan maliyet tutarı ise yaklaşık 400 milyon lira olarak hesaplanmıştır. Dolaylı maliyetler için erken ölüm, erken emeklilik ve üretim kayıpları dikkate alınmış ve toplam dolaylı maliyet 4 milyar 200 milyon lira olarak gerçekleşmiştir. Bu rakamlardan hareketle sonuç olarak Türkiye için mide kanserinin toplam ekonomik yükünün yaklaşık 4 milyar 600 milyon lira olduğu ortaya çıkmıştır [37].

Kanser hastalığı maliyet analizi yapılırken, hastalığa yakalandığı halde yaşamaya devam edenler (survivors), hayatta kalamayan (nonsurvivor) ve her ikisinin birlikte değerlendirildiği ortalama (average) maliyetler göz önüne alınmalıdır. Bu kısımda mide kanserinin maliyet analizi yapılırken Özgülbaşın (2014) "Sağlık Sektöründe Hizmet ve Hastalık Maliyet Analizi" isimli eserinde sıraladığı 10 aşamadan uyarlanarak yapılmıştır. Mide kanseri maliyet analizi için izleyecek aşamalar aşağıda sıralanmıştır [38]:

1.Aşama Amaç Tanımlama:

Maliyet analizi amacın belirlenmesi ile başlar ve burada amaç sadece mide kanseri ile ilgili ve bu hastalığın beraberinde getirdiği maliyetlerin ortaya konması olmalıdır.

2.Aşama Perspektif Tanımlama:

Bir hastalığın maliyeti farklı kesimler için farklı sonuçlar verebilir. Dolayısıyla, mide kanseri üzerine yapılacak olan maliyet analizi çalışmasının sağlık sistemi, hizmet sunucu, geri ödeme kurumu, ilaç firması, hasta vb. cephelerinin hangisinin bakış açısıyla yapılacağına bu aşamada net bir biçimde belirlenmesi gerekmektedir. Bu bakış açısı gider türlerini, maliyet yaklaşımını, veri kaynağını ve maliyet yöntemini belirlemeye yardımcı olacaktır.

3.Aşama Hastalığı Tanımlama

1999 yılında güncellenen Uluslararası hastalık sınıflamasının son versiyonuna (ICD-10) göre Mide kanseri için C16 kodu kullanılmaktadır.

C16 MİDE MALİGN NEOPLAZMI	
C16.0	Kardiada malign neoplazm
C16.1	Mide fundusunda malign neoplazm
C16.2	Mide korpusunda malign neoplazm
C16.3	Pilorik antrumda malign neoplazm
C16.4	Pilor malign neoplazmı
C16.5	Mide küçük kurvaturunda malign neoplazm, tanımlanmamış
C16.6	Mide büyük kurvaturunda malign neoplazm, tanımlanmamış
C16.8	Mide overlapping lezyonu
C16.9	Mide malign neoplazmı, tanımlanmamış

Mide kanserini tanımlarken, giderlerin tamamını dikkate alabilmek için tedavi yöntemlerinin, prognozunun ve ilişkili her türlü hizmetin belirlenmesi gerekmektedir. Bu kapsamda,

- Mide kanserinin belirtileri ile hastanın durumu hekim tarafından doğru olarak değerlendirilmeli ve benzer belirtilerin başka hastalıklarda da var olabileceği hususu göz önünde bulundurulmalıdır.
- Tanılama, belirtilerin sebebinin anlamak adına hekim tarafından hastanın tıbbi öyküsü, çevresel ve ailesel faktörler, fiziki muayene ile ek tetkikler nezaretinde ve özellikle de patoloji değerlendirmesi sonucunda tanı kesinleştirilmelidir. Bu noktadan sonra mide kanserinin maliyet analizi başlamalıdır.
- Evreleme: patoloji sonucu ile kesinleşen hastalığa ilişkin uygun tedavi yönteminin planlanması bakımından evreleme yani yayılım skorlaması yapılmalıdır. Mide kanseri için 0'dan 4'e toplam 5 evre tanımlanmıştır. Elbette bu evrelerin tedavisi ve bu tedavinin maliyetlerinin birbirinden farklı sonuçlar doğuracağı unutulmamalıdır.
- Tedavi: Mide kanseri de diğer kanser türlerinde olduğu gibi, tümörün boyutu, yerleşimi ve yaygınlığına göre; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin biri ya da birkaçı uygulanması gerekebilecektir. Dolayısıyla, hastanın durumuna göre tedavi maliyeti farklılık gösterecektir.

- Tedavi Sonrası: Mide kanseri hastasının düzenli kontroller (fiziki muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri gibi) ile hastanın tedaviye verdiği cevap izlenmektedir. Bu süre zarfında tümör tekrar ortaya çıkabilir, yeniden cerrahi işlem gerekebilir veya hasta kaybedilebilir. Bu üç farklı sonuç da maliyet bakımından farklı tutarlar içereceği kesindir.

4.Aşama Maliyet Analizi Yaklaşımını Belirleme

Bu aşamada, maliyet analiz yaklaşımını belirleyecek temel unsur, çalışmanın kimin için yapıldığıdır. Örneğin, mide kanseri maliyeti bir sigorta kuruluşu açısından yapılacaksa kullanılacak olan yaklaşım, prevelans bazlı yaklaşımı olmalıdır. Yine analiz, hastalık yönetimi için yapılacaksa insidans bazlı yaklaşım kullanılmalıdır.

5.Aşama Veri İnceleme ve Gider Türlerini Belirleme

Burada bir önceki aşamada seçilen yaklaşıma göre prevelans bazlı bir çalışma yürütülüyorsa, yıllık direkt, endirekt ve ölçülemeyen giderler dikkate alınırken; insidans bazlı yürütülüyorsa bu verilerin yanı sıra hastalığın seyrine göre ve hastalığa özgü verilerin de ayrıca toplanması gerekecektir. Mide kanseri üzerine yapılacak olan maliyet çalışmasında direkt maliyetler için en önemli veri kaynağı ulusal veri tabanlarıdır. Ancak endirekt ve özellikle de ölçülemeyen maliyetler için ilave kaynaklara ihtiyaç duyulacaktır. Örneğin, 2020 yılı mide kanseri maliyetine prevelans bazlı yaklaşıldığında, o yıl içerisinde gerçekleşen hastalık maliyetleri ve aynı yıl ölenlerin işgücü kaybına bağlı olarak ortaya çıkan maliyetler hesaplanacaktır.

6.Aşama Maliyet Analiz Yöntemi Belirleme

Burada doğrudan, dolaylı ve ölçülemeyen maliyetler için ayrı ayrı yöntemlerden yararlanılmaktadır. Doğrudan maliyetler için, yukarıdan-aşağıya ya da aşağıdan-yukarıya yaklaşımlarından biri kullanılabilir. Dolaylı maliyetler için, beşeri sermaye yöntemi, ödemeye isteklilik yöntemi ve friksiyon maliyet yöntemlerinden uygun olan seçilebilir. Ölçülemeyen maliyetler için ise ideal yöntem "ödemeye isteklilik yöntemi"dir. Örneğin, mide kanseri ile ilgili genel hastalık belirleme analizinde doğrudan maliyetler için "yukarıdan-aşağıya yaklaşımı" kullanılmalıdır.

7.Aşama Metodolojiyi Tanımlama

Bu aşama ilk 6 basamakta kesinleşen amaçlar doğrultusunda maliyet analizinin amacı, kimin için yapıldığı, prevelans ya da insidans bazlı olduğu, hangi maliyet analizi yönteminin kullanılacağı, çalışmanın maliyet sistemi (tam maliyet, fiili maliyet, safha maliyet vb.), giderler, veri kaynakları, veriye ulaşım yöntemleri, değişkenler, varsayımlar, sınırlılıklar gibi açıklamalar bu aşamada detaylı olarak verilmelidir.

8.Aşama Veri Toplama ve Giderleri Tespit Etme

Artık mide kanseri ile ilgili maliyet analizi için uygulamaya geçme aşamasıdır. Kullanılacak veri kaynağına göre veriye ulaşılmaya çalışılır ve giderler bu aşamada rakamsal değerleri ile belirlenir.

9. Aşama Analiz Etme

Mide kanseri ile ilgili giderlerin rakamsal değerlerine ulaşıldıktan sonra, kullanılacak yönteme göre hastalık maliyetinin belirlendiği aşamadır. Bunun dışında mide kanserinin maliyeti ile alakalı analiz edilmek istenen başka faktörler varsa (mide kanseri dağılım unsurlarının belirlenmesi, mide kanserinde maliyeti etkileyen faktörlerin belirlenmesi gibi) bunlar ile ilgili çalışmalar bu aşamada yapılmalıdır.

10. Aşama Raporlama

Mide kanseri ile ilgili elde edilen maliyet bilgileri, diğer kanser türleri ve mide kanserine özgü farklı ülkelerde veya farklı zamanlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırılıp, yorumlanır. Mide kanseri maliyet sonuçlarına göre varsa gider azaltıcı tavsiyeler yapılabilir. Hastalığın etkin maliyet yönetimi açısından önerilerde bulunulabilir.

SONUÇ

Mide kanserin dünyadaki ekonomik yükünün, kanser teşhisini, pahalı teknolojilerin ve ilaçların kullanımına ek olarak beklenen büyüme, özellikle gelişmekte olan ülkelerde mide kanserlerinin insidans oranı ve hayatta kalma süresindeki iyileşmeler ve tedavi modellerindeki eğilimler, bakım maliyetleri nedeniyle gelecekte önemli ölçüde artması beklenmektedir. Mide kanserlerinin tedavisinin artan maliyeti, sağlık sistemi, devlet, özel sigortalar ve vatandaşlar için önemli bir zorluk teşkil etmektedir.

Ekonomik yük veya hastalık maliyeti çalışmaları, hastalığın toplum, bireyler ve aileler üzerindeki ekonomik etkisi hakkında öngörü sağlamaktadır. Burada, ekonomik yük ortaya çıkarılırken, hastalığa atfedilebilen doğrudan maliyetler, tıbbi bakım için kaynakların kullanımı ve kaynakların ve fırsatların kaybindan kaynaklanan dolaylı maliyetler dikkate alınmaktadır. Doğrudan maliyetler ayrıca doğrudan (direk) tıbbi maliyetler ve doğrudan (indirek) tıbbi olmayan maliyetler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mide kanserinin doğrudan tıbbi maliyetleri, hastaların aldığı tüm tıbbi hizmetlerin parasal değeri olarak tanımlanmaktadır. Doktor ziyaretleri, tanı ve doğrulama testleri, laboratuvar testleri, hastaneye yatış, ameliyat, ilaç tedavisi, radyasyon ve kemoterapi veya immünoterapi ve genellikle sigorta ödemeleri ve hastanın cepten yaptığı ödemelerle ölçülmektedir. Mide kanserinin doğrudan tıbbi olmayan maliyetleri, sağlık sektöründe sunulan tıbbi hizmetleri destekleyen kaynakları ifade etmektedir. Buna örnek olarak, tıbbi müdahaleler için seyahat masrafları veya hastalar ve refakatçileri tarafından hastalıklarıyla ilgili olarak harcanan değerli zamandır. Mide kanserinin dolaylı maliyetleri genel olarak morbidite ve mortalite kayıpları arasında bölünmektedir. İşten veya diğer olağan faaliyetlerden kaybedilen zaman morbidite maliyetleri olarak tanımlanırken, erken ölüm nedeniyle kaybedilen üretkenlik mortalite maliyetleri olarak tanımlanırken,

lanmaktadır. Bu maliyetler, hastaların yanı sıra refakatçileri ve aileleri tarafından da karşılanmaktadır. Sonuç olarak mide kanserleri ve tedavisinin, hastalar, aileler, işverenler ve genel olarak toplum için ekonomik kaynakların ve fırsatların kaybına neden olduğu söylenebilir. Bu kayıplar finansal kayıp, hastalık, düşük yaşam kalitesi, düşük iş verimliliği, sakatlık ve erken ölümler olarak ifade edilebilir.

Günümüzde erken tanı, yeni teknolojilere ve ilaçlara erişimdeki hızlı bilimsel ilerlemeler, mide kanserleri için hayatta kalmanın iyileşmesini sağlamıştır. Kanser için ekonomik yükün gelecekte daha da artması beklenmektedir. Hastalar ve aileleri için sağlık harcamaları, üretkenlik kaybı ve morbidite dahil olmak üzere kanserin ekonomik yükünü tahmin edilmesi, sağlık hizmeti politika yapıcılarını, sağlık sistemleri, hekimler, işverenler ve genel olarak toplum için önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tutar, F., & Kılınc, N. (2007). Türkiye'nin Sağlık Sektöründeki Ekonomik Gelişmişlik Potansiyeli Ve Farklı Ülke Örnekleriyle Mukayesesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 9 (1), 31-54.
2. Normand, C. (1993). Technology and the welfare state: the development of health care in Britain and America: by Stephen Uttley. Unwin Hyman, London, 1991. s. 213.
3. Tokat, M. (2008). KKTC Sağlık Harcamaları ve Finansmanı, HÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 18 (2): 347-365.
4. Tatar, M. (2013).Sağlık Ekonomisi. Ed.Haydar Sur, Tuncay Palteki Hastane Yönetimi Kitabı içinde .Nobel Tıp Kitabevi.
5. Simoens, S. (2009). Health economic assessment: a methodological primer. International journal of environmental research and public health, 6 (12), 2950-2966.
6. Çalışkan, Z. (2008). Sağlık Ekonomisi: Kavramsal Bir Yaklaşım. Hacettepe Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 26 (2), 29-50 .
7. Weiss, K. B., & Sullivan, S. D. (2001). The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 107(1), 3-8.
8. Nixon, J., P. Ulmann. (2006). The Relationship Between Health Care Expenditure And Health Outcomes. Evidence and Caveats for A Causal Link, The European Journal of Health Economics, 7 (1), 7-18.
9. Globocan. (2021). Cancer Today. Erişim: <https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim Tarihi: 10.06.2021.
10. Bradley, C. J., Lansdorp-Vogelaar, I., Yabroff, K. R., Dahman, B., Mariotto, A., Feuer, E. J., & Brown, M. L. (2011). Productivity savings from colorectal cancer prevention and control strategies. American journal of preventive medicine, 41(2), e5-e14.
11. Yabroff, R, J. Lund,D. Kepka ve A. Mariotto. (2011). Economic Burden of Cancer in the United States: Estimates, Projections, and Future Research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 20.10, 2006-2014.
12. Çakır Edis E., Karlıkaya C. (2007) The Cost of Lung Cancer in Turkey. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 55 (1): 51-58.

13. Kockaya, G., Polat, M., Wertheimer, A., Ozet, A., Malhan, S., Vural, İ. M., ... & Kerman, S. (2013). Treatment cost of metastatic colon cancer in Turkey. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, 14 (1), 19-25.
14. Karacan, R., & Kılıçkan, Z. (2016). Türkiye'de Kanser Hastalığının Bütçeye Getirdiği Yük Bakımından Tarama ve Tedavi Edici Sağlık Harcamalarının Karşılaştırılması. *Finans Politik ve Ekonomik Yorumlar*, (613), 45-52.
15. Torun, P, Kutlar, A. (2018). Türkiye'de Kanser Ekonomik Maliyetleri: Bir Hesaplanabilir Genel Denge Modeli Yaklaşımı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 21(1), 31-39.
16. Türkiye' Akciğer Kanser Raporu (2018). Erişim: <https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/754/1311201811030-akcigerkanserraporu.pdf> Erişim Tarihi: 15.05.2021.
17. TÜSAP. (2020). Ulusal Ve Uluslararası Ölçekte Sağlık Finansmanında Hastalık Yükü. Erişim: https://tusap.org/wp-content/uploads/2021/01/16nciTOPLANTI_yeni.pdf Erişim Tarihi: 02.06.2021.
18. Hofmarcher, T., Lindgren, P., Wilking, N., & Jönsson, B. (2020). The cost of cancer in Europe 2018. *European Journal of Cancer*, 129, 41-49.
19. Muylee, K. (2018). The Economic Impact of Cancer. Erişim: <https://www.iaea.org/sites/default/files/19/09/muyelle-presentation-2019.pdf> Erişim Tarihi: 11.06.2021.
20. American Cancer Society. (2020). Facts & Figures 2021 Reports Another Record-Breaking 1-Year Drop in Cancer Deaths. Erişim: <https://www.cancer.org/latest-news/facts-and-figures-2021.html> Erişim Tarihi: 13.06.2021.
21. Dünya Sağlık Örgütü. (2021). *Canver Today*. Erişim: <https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim Tarihi: 11.08.2021.
22. Rawla, P. & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przeglad gastroenterologiczny*, 14 (1), 26-38.
23. Knopf, K. B., Smith, D. B., Doan, J. F., & Munakata, J. (2011). Estimating the economic burden of gastric cancer in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (15_suppl), e16589-e16589.
24. Sun, X. J., Shi, J. F., Guo, L. W., Huang, H. Y., Yao, N. L., Gong, J. Y., ... & Dai, M. (2018). Medical expenses of urban Chinese patients with stomach cancer during 2002-2011: a hospital-based multicenter retrospective study. *BMC cancer*, 18 (1), 1-13.
25. Zou S, Gao J, Xu B, et al. Anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) versus cervical disc arthroplasty (CDA) for two contiguous levels cervical disc degenerative disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Spine J*. 2017; 26 (4): 985-997.
26. Zhang, K., Yin, J., Huang, H., Wang, L., Guo, L., Shi, J., & Dai, M. (2020). Expenditure and Financial Burden for Stomach Cancer Diagnosis and Treatment in China: A Multicenter Study. *Frontiers in public health*, 8, 310.
27. Quintana, M., Toriz, J.A., Novick, D. et al. (2018). Resources and Costs Associated with the Treatment of Ad-vanced and Metastatic Gastric Cancer in the Mexican Public Sector: A Patient Chart Review. *PharmacoEconomics Open* 2, 191-201.
28. Eghdami, A., Ostovar, R., Jafari, A., Palmer, A. J., Bordbar, N., & Ravangard, R. (2019). Economic Burden of Gastric Cancer: A Case of Iran. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 26 (1), 1-6.

29. Jalilian, H., Doshmangir, L., Ajami, S., Mir, H., Siraneh, Y. ve Hasanpoor, E. (2019). Economic burden of gastric cancer in the first six months after diagnosis, *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*, 13 (4): 436-446.
30. İyi Klinik Uygulamalar. (2018). Türkiye Mide Kanseri Raporu açıklandı: Mide kanserinin Türkiye’de neden olduğu ekonomik yük yaklaşık 4,6 milyar. Erişim: <https://iyiklinikuygulamalar.com/turkiye-mide-kanseri-raporu-aciklandi-mide-kanserinin-turkiyede-oldugu-ekonomik-yuk-yaklasik-46-milyar-tl> Erişim Tarihi: 02.09.2021.
31. Hoşgör, H, Gün, İ, Söyük, S. (2015). 2003-2013 Yılları Arasında Pub-Med’de Randomize Kontrollü Klinik Araştırma (RKKA) Türünde Yayımlanmış Olan Kansere İlgili Maliyet-Minimizasyon Analizlerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal, 1st National Health Sciences Congress Book.
32. Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., Daniels, N., & Weinstein, M. C. (1996). The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *Jama*, 276 (14), 1172-1177.
33. Acar, A., & Yeğenoğlu, S. (2006). Sağlık Ekonomisi Perspektifinden Farmakoekonomi. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi, 26 (1), 39-55.
34. Garber, A. M., & Phelps, C. E. (1997). Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *Journal of health economics*, 16 (1), 1-31.
35. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996; 276 (15): 1253-1258.
36. Arslan, D, Ağırbaş, İ. (2017). Sağlık Çıktılarının Ölçülmesi: Qaly ve Daly . Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi, 13 (1), 99-126
37. Sözcü. (2018). Türkiye mide kanseri raporu açıklandı. Erişim: <https://www.sozcu.com.tr/2018/saglik/turkiye-mide-kanseri-raporu-aciklandi-2159499/> Erişim Tarihi: 09.06.2021.
38. Özgülbaş, Nermin (2014). Sağlık Sektöründe Hizmet ve Hastalık Maliyet Analizi. Siyasal Kitabevi, Ankara.

MİDE KANSERİ ETYOLOJİSİNDE FİZİKSEL VE KİMYASAL FAKTÖRLER

Physical and Chemical Factors in Gastric Cancer Etiology

Ayça Taş

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-7132-1325

ÖZET

Mide kanseri, dünya çapında beşinci en yaygın görülen ve ölüm oranı bakımından dördüncü sırada yer alan heterojen bir kanser türüdür. Mide kanserinin oluşumu ve gelişimi, çevresel ve genetik olarak etkilenmektedir. Bu çok faktörlü hastalık, genellikle hastalığın ileri evrelerinde teşhis edilir. Mide kanserinde kimyasal ve fiziksel gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında diyet, sigara, alkol, mesleki maruziyet, çevre kirliliği ve radyasyon yer almaktadır. Mide kanseri oluşumunda yüksek tuz tüketiminin ve muhafaza edilmiş etlerde bulunan N-nitroso bileşiklerinin kanserojen etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu gibi birçok diyet kaynaklı faktörler mide kanserini etkilemektedir. Sigara kullanımı ve alkol tüketimi mide kanseri riskini artırmaktadır. Çalışan bireyler iş yerlerindeki olumsuz koşullardan etkilenmektedir. Mesleki olarak çeşitli kimyasallara ve toz gibi partiküllere maruziyet mide kanseri riskini artıran faktörler arasındadır. Günümüzde artan çevre kirliliğinin mide kanserinde etkili olabileceğine dair çalışmalar vardır. Radyoterapi alan hastalarda ve atom bombası nedeniyle çevreye yayılan radyasyonun fiziksel etyolojik faktör kapsamında mide kanserinin gelişmesinde rol oynayabildiği bilinmektedir. Biz de bu bölümde mide kanserinde etkili olan çeşitli fiziksel ve kimyasal faktörler hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Fiziksel faktörler; Kimyasal faktörler; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is a heterogeneous type of cancer, which is the fifth most common worldwide and fourth in terms of mortality rate. The formation and development of gastric cancer is influenced by the environment and genetics. This multifactorial disease is usually diagnosed in the advanced stages of the disease. Many factors such as chemical and physical play a role in gastric cancer. These factors include diet, smoking, alcohol, occupational exposure, environmental pollution and radiation. It is known that high salt consumption and N-nitroso compounds in preserved meat have carcinogenic effects in the formation of gastric cancer. Many such dietary factors affect stomach cancer. Smoking and alcohol consumption increase the risk of stomach cancer. Working individuals are affected

by the negative conditions in their workplaces. Occupational exposure to various chemicals and particles is among the factors that increase the risk of gastric cancer. There are studies showing that environmental pollution may be effective in gastric cancer. It is known that radiation emitted to the environment due to the atomic bomb and in patients receiving radiotherapy may play a role in the development of gastric cancer within the scope of physical etiological factor. In this section, we aim to provide information about various physical and chemical factors that are effective in gastric cancer.

Keywords: Chemical factors; Gastric cancer; Physical factors

GİRİŞ

Kanser, küresel olarak başlıca ölüm nedenlerinden biridir ve artan yaşam beklentisine engel olarak sorun teşkil etmektedir [1]. 2020 yılında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir. Mide kanseri dünya çapında her iki cinsiyette en sık teşhis edilen beşinci kanserdir ve kanserden kaynaklı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir [2]. Mide kanseri oldukça kötü huylu, hızlı büyüyen, müsinöz bir adenokarsinomdur (mide mukozal epitel hücrelerinden kaynaklanır) ve mide kanseri olan birçok hastada tanı anında genellikle kısmi metastaz mevcuttur. Mide kanseri çok faktörlü bir hastalıktır ve hem çevresel hem de insan faktörleri patogeneğinde önemlidir [3]. Mide kanseri geliştirme riskinde artış olduğu belirtilen çeşitli etyolojik faktörler arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlık, sigara, alkol tüketimi ve birçok faktör yer almaktadır. Ayrıca midenin kardias ve kardias olmayan bölgelerinden kaynaklanan tümörler veya intestinal ve diffüz histolojik tipteki tümörler için risk faktörleri farklı değerlendirilmektedir [4].

DİYET

Diyet kapsamında tuz tüketiminin, gastriti ve N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin gibi bilinen mide kanserojenlerinin etkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Tuzun midenin mukozal bariyerini aşındırdığı ve böylece iltihaba yol açtığı bilinmektedir. Diyetleri tuz ve salamura gıdalardan zengin olan Japon ve benzeri kültürlerde mide kanseri oranları daha yüksektir. Batılı yiyecekleri benimseyen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Japon göçmenler, diyetlerini Japon kültürüne göre devam ettirenlere göre önemli ölçüde daha düşük mide kanseri oranı sergilemişlerdir. Muhafaza edilmiş etler, vücutta benzer bir etki yaratabilen N-nitroso bileşikler açısından zengindir. Tahılla beslenen hayvanların kırmızı eti, özellikle doymuş yağlar bakımından zengindir ve omega-3 gibi koruyucu yağlar bakımından düşüktür, bu da iltihaplanma süreçlerine katkıda bulunur ve böylece mide kanseri riskini artırır [5]. Kırmızı et alımı artmasının mide kanseri için bir risk oluşturduğu kaydedilmiştir [6]. Yüksek sıcaklıkta pişirilmiş ette oluşan heterosiklik aminler, mide kardias kanseri ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [7]. Sıcak yiyecek ve içecek tüketimi, kızarmış yiyecekler, küflü ve artık yiyecekler ve hızlı yemek de mide kanseri riskini artıran faktörlerindedir [8]. Baharatlı yiyecek tüketimi, tütülenmiş etler, hızlı yemek yeme, kahvaltısız düzensiz beslenme sorunları mide kanseri lezyonları ile ilişkilendirilmiştir [9].

SİGARA

Tütün tüketimi, özellikle sigara içmek birçok kanserle ilişkilidir. Tütün dumanındaki kansere neden olan ana maddeler arasında polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tütüne özgü N-nitrozaminler, aromatik aminler, aldehitler ve bazı uçucu organik bileşikler yer alır. Tütün tüketicileri nikotine maruz kalmaktadır ve bu da tütün bağımlılığına yol açmaktadır [10]. Sigara içenlerin mide mukozasında deoksiribo nükleik asite (DNA) bağlanabilen sigarayla ilişkili maddeler mide karsinogenezinde rol oynar. Sigara içimi, mide kanserinin öncü lezyonları olan displazi ve bağırsak metaplazisi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bir kohort çalışmasına göre, mevcut sigara içiminin mide kanseri riskini hiç sigara içmeyenlere kıyasla %79 oranında artırdığı bildirilmiştir [11]. Sigara içiminin mide kanseri ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya göre, erkeklerde ve kadınlarda hiç sigara içmeyenlere kıyasla mevcut sigara içenlerin risk oranları daha yüksek bulunmuştur [12]. Sigara içmek kanser tedavisinden kaynaklanan komplikasyon riskini artırır, kanserle ilgili terapötiklere uyumu azaltır ve kanser hastaları ve/veya bakım verenlerde yaşam kalitesini düşürür [13]. Mide kanseri için kuratif amaçlı rezeksiyondan sonra tütün kullanımının daha kötü hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Tütün kullanım öyküsü olan hastalarda gelişen mide kanserinin, bilinen diğer prognostik değişkenlerden bağımsız olarak mide kanserinden ölme riskinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır [14]. Mide kanseri riskinin sigara içme süresiyle birlikte arttığı ve sigarayı bıraktıktan sonra zamanla azaldığı bildirilmiştir. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra hiç sigara içmeyenlerle benzer veriler elde edilmiştir [15].

ALKOL

Alkol tüketiminin mide kanseri hücre proliferasyonunu, hücre döngüsünü ve apoptozu etkilediği bildirilmiştir [16]. Bazı deneysel çalışmalar, etanolün kendisinin, metabolitlerinin ve etanolün uyarılmasıyla hasar gören mide mukozasına nüfuz edebilen gıdalardaki kanserojen maddelerin mide kanseri oluşumunu indükleyebileceğini göstermiştir [17]. Bununla birlikte, alkol tüketiminin mide kanseri riskini artırabileceği doğrulanmıştır ve ana mekanizma muhtemelen mide kanseri riskini artıran lokal toksik etkiye sahip birincil metabolitler olan asetaldehitlerle ilgilidir. Aynı zamanda alkol, N-nitrozo bileşiklerinin kanserojenliğini önemli ölçüde artırabilir [18, 19]. Meta-analizden elde edilen sonuçlar, alkol tüketiminin mide kanseri riskini artırabileceğini ve alkol tüketiminin azaltılmasının bu riski azaltabileceğini düşündürmektedir [20]. Başka bir meta analize göre alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasında doğrusal olmayan bir ilişki bulunmuştur ve ağır içme seviyesi mide kanseri riski ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Özellikle alkol oranı yüksek içki içenlerde, hasar mide mukozasını uyarır ve ortaya çıkan mukozal değişiklikler mide kanseri gelişimine yol açar. Bira ve likör mide kanseri riski ile önemli pozitif ilişkilere sahip olarak bulunurken, şarap içmenin mide kanseri riskini artırdığı söylenemez [21]. Diğer çalışmalar etanolün, mide kanseri ile en çok pozitif ilişkili olan *Helicobacter pylori* üzerindeki öldürme etkisi için koruyucu olabileceğini göstermiştir [21].

MESLEKİ MARUZİYET VE ÇEVRE KİRLİLİĞİ

Mide kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin çeşitli demografik verilerle değerlendirildiği bir çalışmada mide kanseri olan katılımcıların %42,5'inin çiftçi, %10,5'inin ise ev hanımı olduğu bildirilmiştir. Buna göre iş yeri maruziyetine bağlı olarak mide kanseri riskinin en yüksek olduğu grup çiftçiler olarak değerlendirilmiştir. Çiftçi ve ev hanımlarının %38,6'sının 2 ay içinde 1 ya da 2 kez, %21,6'sının 15 günde 1 ya da 2 kez ve %18'inin ise neredeyse her gün böcek öldürücü, mantar öldürücü ve gübre gibi kimyasallara maruz kaldığı kaydedilmiştir. Bu maruziyetler arasında böcek öldürücülerin ve gübrelerin yüksek oranda mide kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca katılımcıların %51'inin su kirliliğine de maruz kaldığı saptanmıştır [22]. Mide kanseri ve mesleki maruziyet arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya göre, tozlu ve yüksek sıcaklıklı ortamlara maruziyet diffüz alt tipte mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Mesleki toz maruziyetinin mide kanseri riskini etkileyip etkilemediğini araştıran bir çalışmada toz maruziyeti altında, erkek katılımcıların mide kanseri riskinin %23.9 arttığı kaydedilmiştir [23]. Bir meta-analize göre, mesleki talk maruziyetinin artan mide kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24]. Mesleki kristal silika maruziyeti ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki bulunmuştur [25]. Belirli sayıdaki kohort çalışmasının bir meta-analizi, asbestin orta derecede artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [26]. Borusuz ve klorsuz içme suyu kaynakları, özellikle kuyular ve yüzey suyu, mide kanseri riski açısından önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Birincil içme suyu borulu olmayan kaynaklardan gelen kişilerin, ev içi borulu olanlara kıyasla %79 oranında daha yüksek mide kanseri riski olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca, klorlama yoluyla arıtılmış suyu (hem borulu hem de kuyu suyu) arıtılmamış kaynaklarla karşılaştıran analize göre, klorsuz içme suyu kaynaklarını kullananların mide kanseri geliştirme riskinin iki kattan fazla olduğu gösterilmiştir [27]. Çok merkezli kohort çalışmasında, ince partikül olan PM_{2.5}'e uzun süreli maruz kalma ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. PM_{2.5} ile ilişkili tahmini mide kanseri riski erkeklerde kadınlara kıyasla yüksek bulunmuştur [28].

RADYASYON

Mide kanseri için bir başka olası risk faktörü iyonize radyasyondur [29, 30]. Gama radyasyonunun mide kanseri gelişiminde potansiyel bir rol oynadığı düşünülmektedir [31]. Birleşik Krallık'ta mide kanseri vakalarının yaklaşık %1'inin radyasyonla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [32]. Yapılan bir çalışmada, gama ışını reddine karşı artan duyarlılığın, mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ve gama radyasyonuna daha duyarlı olan kişilerin mide kanseri için daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir [33]. Japonya'da mide kanseri insidansının Avrupa ve Amerika ülkelerine göre daha yüksek olması nedeniyle, atom bombasından kurtulanların incelenmesi radyasyon riski konusunda önemli bilgiler sağlamıştır. Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarından kurtulanların takibi, radyasyonun mide kanseri için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [34]. Radyasyon tedavisi alan hastalarda mide kanseri riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Subdiyafragmatik radyoterapi alan Hodgkin lenfoma hastaları üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, doza

bağlı olarak mide kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Hem radyasyon hem de yüksek doz prokarbazin alan hastalarda risk 77 kat daha yüksek bulunmuştur [35]. Başka bir çalışmaya göre testis kanseri hastalarının, teşhisi sonrasında mide kanseri için %1.45 risk altında olduğunu gösterilmiştir. Radyoterapi alıp testis kanserinden kurtulanlarda ise risk 5,9 katına çıkmıştır [36].

SONUÇ

Mide kanseri sık teşhis edilen bir kanser türüdür. Mide kanseri etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Fiziksel ve kimyasal faktörler değerlendirildiğinde bu hastalığın erken teşhisi ve zamanında tedavisinin uygulanması ya da mide kanserinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Kişilerin bu konuda eğitilmesi ve bilinçlerinin artırılması gerekmektedir. Diyet açısından tuzlu gıdaların alımı azaltılmalı, sıcak yiyecek ve içeceklerin tüketilmemesi gerekmektedir. Yüksek sıcaklıkta pişirilen etlerde bulunan heteroaminlerin ve muhafaz edilmiş etlerde bulunan N-nitroso bileşiklerinin mide kanserine yol açması sebebiyle bu gibi birçok olumsuz etkileri olan diyet faktörlerinden uzak durulmalıdır. Sigara kullanımına bağlı kanser ölümleri oldukça fazladır. Mide kanseri insidansının ve mide kanserinden ölümlerin azaltılması için sigaradan uzak durulmalıdır Alkol de mide kanseri oluşumu sürecinde etkili olabilecek faktörlerden birisidir. Alkol tüketiminin azaltılması mide kanseri riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak, alkolün mide kanseri gelişimindeki rolüne dair ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Belirli meslek gruplarındaki bireylerin çevresel olarak kimyasallara ve fiziksel faktörlere maruziyeti mide kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Tarımla uğraşanların böcek öldürücü gibi çeşitli kimyasallara maruziyeti mide kanserine yol açmaktadır. Buna göre ilgili tedbirlerin alınması veya alternatif yöntemlerin kullanılması gerekebilir. Klorsuz ve borusuz içme sularının mide kanseri riskini artırdığı kaydedilmiştir. Hava kirliliği kapsamında çeşitli partiküller akciğer kanseri dışında mide kanserine de sebep olabilmektedir. Radyoterapi alan hastalarda gelişen mide kanserinin önlenmesi için farklı tedavi seçenekleri belirlenmeli ve kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. İyonize radyasyon mide kanseri riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. Bu gibi faktörler altta yatan herhangi bir başka genetik ve biyolojik faktörler olmadığı sürece elimine edilip mide kanserinin önlenmesine yardımcı olabilir. Mide kanseri riskini artıran diğer faktörlerin belirlenip, patofizyolojik süreçlerinin aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3): 209-49.
3. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology* 2013; 107(3): 230-6.

4. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2018; 19 (3): 591.
5. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer* 2007; 10 (2): 75-83.
6. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014; 140 (6): 979-92.
7. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106 (3): 432.
8. Sun CQ, Chang YB, Cui LL, Chen JJ, Sun N, Zhang WJ, et al. A population-based case-control study on risk factors for gastric cardia cancer in rural areas of Linzhou. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14 (5): 2897-901.
9. Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei MJ, et al. Analysis of risk factors associated with pre-cancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. *Journal of cancer research and therapeutics* 2013; 9 (2): 205.
10. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, et al. European code against cancer: tobacco and cancer. *Cancer epidemiology* 2015; 39: S20-S33.
11. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*. *International journal of cancer* 2003; 107 (4): 629-34.
12. Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Epplein M, Kolonel LN. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control. Cancer Causes & Control* 2012; 23 (1): 51-8.
13. Balogh EP, Dresler C, Fleury ME, Gritz ER, Kean TJ, Myers ML, et al. Reducing tobacco-related cancer incidence and mortality: summary of an institute of medicine workshop. *The oncologist* 2014; 19 (1): 21.
14. Smyth E, Capanu M, Janjigian Y, Kelsen D, Coit D, Strong V, et al. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Annals of surgical oncology* 2012; 19 (7): 2088-94.
15. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *European Journal of Cancer Prevention* 2018; 27 (2): 124-33.
16. Han X, Xiao L, Yu Y, Chen Y, Shu H. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8 (47): 83237.
17. Siegmund S, Singer M. Effects of alcohol on the upper gastrointestinal tract and the pancreas—an up-to-date overview. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2005; 43 (8): 723-36.
18. Xu L, Qu YH, Chu XD, Wang R, Nelson HH, Gao YT, et al. Urinary levels of N-nitroso compounds in relation to risk of gastric cancer: findings from the shanghai cohort study. *PloS one* 2015; 10 (2): e0117326.
19. Heo SH, Jeong ES, Lee KS, Seo JH, Jeong DG, Won YS, et al. Canonical Wnt signaling pathway plays an essential role in N-methyl-N-nitrosurea induced gastric tumorigenesis of mice. *Journal of Veterinary Medical Science* 2012: 12-0233.

20. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2017; 23: 238.
21. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8 (58): 99013.
22. Bhat SA, Mir MR, Majid S, Rehman MU, Kuchy S, Sheikh BA, et al. Environmental factors in etiology of gastric cancer. *Advances in Biochemistry* 2015; 3 (5): 51-6.
23. Kang MY, Jung J, Koo JW, Kim I, Kim HR, Myong JP. Increased risk of gastric cancer in workers with occupational dust exposure. *The Korean journal of internal medicine* 2021; 36 (Suppl 1): S18.
24. Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: Systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020; 119 (4): 781-92.
25. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH, et al. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and environmental medicine* 2016; 73 (11): 794-801.
26. Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *British journal of cancer* 2015; 112 (11): 1805-15.
27. Eichelberger L, Murphy G, Etemadi A, Abnet CC, Islami F, Shakeri R, et al. Risk of gastric cancer by water source: evidence from the Golestan case-control study. *PLoS one* 2015; 10 (5): e0128491-e.
28. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Llorca J, Aragonés N, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occupational and environmental medicine*. 2012; 69 (4): 268-75.
29. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Archives of Iranian medicine* 2013; 16 (6): 0-.
30. Saghier A, Kabanja J, Afreen S, Sagar M. Gastric cancer: Environmental risk factors, treatment and prevention. *J Carcinogene Mutagene* 2013; 14 (8).
31. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103 (24): 1827-39.
32. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British journal of cancer* 2011; 105 (2): S77-S81.
33. Dong H, Jin X, Hu J, Li H, He X, Liu X, et al. High γ -radiation sensitivity is associated with increased gastric cancer risk in a Chinese Han population: a case-control analysis. *Plos one* 2012; e43625.
34. Preston D, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation research* 2007; 168 (1): 1-64.
35. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2013; 31 (27): 3369.
36. Hauptmann M, Fossa S, Stovall M, Van Leeuwen F, Johannesen T, Rajaraman P, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *British journal of cancer* 2015; 112 (1): 44-51.

MİDE KANSERİ ETİYOLOJİSİNDE MİKROBİYOLOJİK FAKTÖRLER

Microbiological Factors in Gastric Cancer Etiology

Mürşit Hasbek

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-5217-8607

ÖZET

Mide kanserini bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkilendirmek için çok önemli verilerimiz vardır. İnflamasyon ve kanser ilişkisi tespit edildiğinden bu yana birçok araştırmannın konusu olmuş ve halen de bu konu üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. İnflamasyonun temel nedenlerinden olan enfeksiyonların ise yine birçok kanser türünün etyolojisinde yer aldığı bilinmekte ve gün geçtikçe bu ilişki fizyopatolojik mekanizmaları ile birlikte açığa çıkmaktadır. Kitabımızın konusu olan mide kanserlerinde ise tabii ki ilk akla gelen enfeksiyon *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. Ayrıca Epstein-Barr virüs enfeksiyonu da mide kanseri etyolojisinde olağan şüphellilerdendir. Bu bölümde bu iki etken başta olmak üzere mide kanserlerinde bakteriyel/viral etkenlerin rolü üzerinde duracağız.

Anahtar Kelimeler: Epstein-Barr virüs; *Helicobacter pylori*; Mide Kanseri

ABSTRACT

We already have very important data to associate gastric cancer with bacterial and viral infections. Since the relationship between inflammation and cancer has been identified, it has been the subject of many studies and many studies are still being carried out on this subject. It is known that infections, which are the main causes of inflammation, are involved in the etiology of many types of cancer, and this relationship is becoming more and more clear, together with its physiopathological mechanisms. The first infection that comes to mind in gastric cancers, which is the subject of our book, is *Helicobacter pylori* infection. In addition, Epstein-Barr virus infection is one of the usual suspects in the etiology of gastric cancer. In this section, we will focus on the role of bacterial/viral factors in gastric cancers, especially these two factors.

Keywords: Epstein-Barr virüs; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*

GİRİŞ

Konuya özetle de belirttiğimiz üzere inflamasyon-kanser ilişkisi ile giriş yapmanın enfeksiyonların kanserle ilişkisini anlamak yönünden faydalı olacağını düşünmekteyiz. 19. yüzyılda Rudolf Virchow tarafından gözlemlenen tümörler içindeki lökositlerin varlığı, inf-

lamasyon ve kanser arasındaki olası bir bağlantının ilk göstergesini sağlamıştır. İnflamasyonun tümör oluşumunda kritik bir rol oynadığına dair net kanıtlar ancak son yıllarda elde edilmiştir [1]. İnflamasyon özellikle kronik hale geldiğinde pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve inflamatuvar enzimlerin rolü ile birlikte tümör hücrelerinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır [2]. Şöyle ki; Kronik inflamatuvar mikro çevre, makrofajlar tarafından baskındır. Bu makrofajlar, diğer lökositlerle birlikte, enfeksiyonla savaşmak için yüksek seviyelerde reaktif oksijen ve nitrojen türleri üretir [3]. Bununla birlikte, sürekli doku hasarı ve hücrel proliferasyon ortamında, bu enfeksiyonla savaşan ajanların kalıcılığı zararlıdır. DNA ile reaksiyona giren ve çoğalan epitelyal ve stroma hücrelerinde mutasyonlara neden olan peroksinitrit gibi mutajenik ajanlar üretilebilirler. Makrofajlar ve T-lenfositler, DNA hasarını şiddetlendirmek için tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve makrofaj göçü engelleyici faktörü serbest bırakabilir [4].

Son zamanlardaki çabalar, inflamasyon ve kanseri birbirine bağlayan moleküler ve hücrel devrelere yeni bir ışık tutmuştur. Burada iki yol şematik olarak tanımlanmıştır: intrensek yolda, neoplaziye neden olan genetik olayların, inflamasyon içeren bir mikro-ortamın inşasına rehberlik eden programların ifadesini başlattığı, ekstrensek yolda ise inflamasyon koşullarının kanser gelişimini kolaylaştırdığı ifade edilmektedir [5].

Ayrıca tüm kanserlerin sadece küçük bir kısmına germ hattı mutasyonlarının neden olduğu, büyük çoğunluğunun (%90) somatik mutasyonlar ve çevresel faktörlerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Kanserlerin birçok çevresel nedeni ve risk faktörü, bir tür kronik inflamasyonla ilişkilidir. Kanserlerin %20'ye kadarı kronik enfeksiyonlarla bağlantılıdır, %30'u tütün kullanımına ve solunan kirleticilere (silika ve asbest gibi) atfedilebilir ve %35'i beslenme faktörlerine bağlanabilir [6]. Buradan hareketle özellikle kronik bir enfeksiyon etkeni olan *Helicobacter pylori*'nin mide kanseri oluşumundaki rolü yadırganamaz. EBV ve mide kanseri oluşumundaki ilişki ise daha çok yönlü ve karmaşıktır. İlgili bölümde bu konuya ayrıntılarıyla değinilecektir

Mide Kanseri ve *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

Helicobacter pylori (H.pylori) ile indüklenen karsinogenezin mekanizmaları daha yeni anlaşılmaktadır. Bu mekanizmada inflamasyonun hücrelerin kanserojen sürece ilerlemede belirtilen en yaygın faktör olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun serbest radikal üretimini artırarak, apoptotik ve nekrotik epitel hücre ölümünü aynı zamanda da hücre proliferasyonunu artırarak kanseri indüklediği düşünülmektedir [7]. Mide kanserinin çok aşamalı patogenezi, farklı histolojik değişikliklerle karakterize edilen mide kanserine giden ilerleyici yolu açıklayan Correa dizisi tarafından en iyi şekilde vurgulanmıştır. Bu model H. pylori enfeksiyonunun kronik ve ardından atrofik gastrit ile sonuçlanan bir inflamatuvar yanıtı tetiklediğini tahmin etmektedir. Bunu tam ve eksik alt tiplere ayrılabilen bağırsak metaplazisi takip eder. Bu noktada, bazı hastalarda displazinin orta aşaması yoluyla mide kanserine ilerleyen süreç gelişecektir [8].

H. pylori'nin 1980'lerin başındaki keşfinden sonra 1000'den fazla H. pylori ve mide kanseri ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Gözlemsel, vaka-kontrol kohort ve hayvan modelleri çalışmalarında sonuçlar ezici bir çoğunlukla yukarıdaki verileri de destekler nitelikte olmak üzere enfeksiyon ve malignite arasında bir bağlantı lehine olmuştur [9]. Bununla birlikte, H. pylori enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişkinin en ikna edici gözlemsel kanıtı, uzunlamasına kohort çalışmalarından gelmektedir. Japonya'da yürütülen büyük bir prospektif çalışmada, enfekte olmayan 280 katılımcının hiçbirinde mide kanseri gelişmemişken 1246 enfekte bireyden 36'sında mide kanseri geliştiği izlenmiştir [10]. Ek olarak 1225 Tayvanlı hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ortalama 6,3 yıllık bir takip sonrasında H. Pylori ile enfekte 617 hastanın yedisinde mide kanseri gelişirken enfekte olmayan 601 hastanın hiçbirinde kanser izlenmemiştir ($p=0.015$) [11].

H.pylori enfeksiyonunun mide kanserine predispozisyon oluşturduğuna dair çalışma örnekleri çoğaltılabilir. Ancak bu aşamada H. pylori'nin taşıdığı genler açısından mide kanseri için risk oluşturmasına dair bir farklılık olup olmadığını da incelemek yerinde olacaktır. Şöyle ki; tüm H. pylori'ler birbirine benzemez ve epidemiyolojik hikâye karmaşıktır. H. pylori'nin CagA proteinine (patojenite gen adası taşıyan daha inflamatuvar ve virülan suş için bir belirteç) karşı antikorları olan kişilerde kanser riski özellikle yüksektir. Çalışmaların bir meta-analizi, CagA-pozitif suşların, CagA-negatif suşlara kıyasla mide kanseri riskini iki kat artırdığını göstermektedir [12]. Ayrıca, H. pylori'ye benzer şekilde mide kanseri heterojendir ve iki histolojik tip baskındır: bağırsak tipi ve yaygın tip. CagA geni taşıyan H. pylori suşları, inflamasyon, atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisi durumunda ortaya çıkan bağırsak tipi riskini artırıyor gibi görünmektedir, ancak e-kadherin mutasyonlarından kaynaklandığı görülen yaygın tip riskini artırmamaktadır [13].

Bu aşamada akla gelmesi muhtemel soru elbette ki H. Pylori eradikasyon tedavisi ile mide kanserinin önlenip önlenemeyeceğidir. Tam da burada olağan şüpheli olarak gördüğümüz H.pylori'nin eradikasyonunun bizi her zaman istediğimiz sonuca götürmediğini belirtmek gerektiğini düşünüyoruz. Bu düşüncenin nereden kaynaklandığına dair okuyucumuza da fikir vermek üzere aşağıda sunacağımız çalışmalara göz atalım.

Araştırmacılar H. pylori eradikasyonu ile atrofi ve intestinal metaplazinin iyileştirilmesi veya ortadan kaldırılması, gastrik karsinogenezi potansiyel olarak inhibe edebileceğini belirtmişlerdir. Ancak başarılı eradikasyon tedavisinden sonra bile mide kanserinin gelişebileceği de saptanmıştır. Netice de H. pylori eradikasyonu, eradikasyon sırasındaki preneoplastik değişikliklerin derecesine ve kapsamına bağlı olmak üzere, tüm kanser öncesi lezyonların gerilemesi ile sonuçlanmaz [14].

Konuyu daha da karmaşık hale getiren, H.pylori eradikasyonu ile mide kanserinin önlenip önlenemeyeceğine yönelik prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarıdır. Bu çalışmada 1630 sağlıklı H. pylori taşıyıcısının 817 sine eradikasyon tedavisi uygulanmış 813'üne ise plasebo verilmiş ve 7,5 yıllık ortalama izlem süresinden sonra gruplarda sırasıyla 7 ve 11 bireyde mide kanseri gelişmiştir ($p=0.33$). Bu da anlamlı bir insidans azalışına işaret etmemektedir. Yine aynı çalışmanın alt gruplarında prekan-

seröz lezyonu (gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazi) olmayan katılımcılar arasında, plasebo grubundaki 6 hastada mide kanseri gelişirken, H pylori eradikasyon tedavisi alan gruptaki hiçbir hastada mide kanseri gelişmemiştir (P = 0,02) Özetle bu çalışmada preneoplastik durumu olmayan genç hastalarda faydaya yönelik bir eğilim olmasına rağmen, H. pylori eradikasyonu ve hastalık önleme arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [15]. Buna karşılık, erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonu ile tedavi edilen 544 Japon hastada yapılan randomize, açık etiketli bir çalışmada, "adjuvan" H. pylori eradikasyon tedavisi alan hastalarda, almanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük ikincil, metakron kanser oranları gösterilmiştir (OR 0.35, 95% CI 0.16–0.78)[16].

H.pylori-mide kanseri ilişkisinde inflamasyon dışındaki mekanizmalar da öne sürülmüştür. H. pylori ile ilgili karsinogenez sürecinde H. pylori'nin epitel hücreleri ile doğrudan etkileşime girip, bunun sonucunda da protein modülasyonu ve gen aktivasyonu ile sonuçlandığına dair çalışma bu tezi destekler niteliktedir [17]. Ayrıca patojenite gen adasını içeren suşlar, konakçı ile özellikle yakın bir ilişkiye sahiptir. Bu suşlar, CagA proteini-nin mide epitel hücrelerine enjekte edildiği bir tip IV salgılama sistemi üretir. Salgılanan protein diğer malignitelerde rol oynayan Sac kinaz ailesinin üyeleri tarafından fosforile olur. Fosforillenmiş CagA daha sonra ökaryotik fosfokinaz SHP2'yi ve ayrıca hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazı (mitojenle aktive olan protein kinaz ailesinin bir üyesi) aktive eder. Patojenite adası ayrıca bir 'sinek kuşu' epitel fenotipi, epitel motilitesi, boşluk bağlantılarının kaybı ve nihayetinde epitel hücre ölümü ile sonuçlanır [18].

Bazı araştırmacılar H. pylori, kök hücreler ve kanser arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. H. pylori'nin tercihen parietal hücrelere zarar verdiğini ve böylece epitelyal kök hücrelerin olgunlaşma sürecini değiştirdiğini öne sürmüşlerdir [19]. Diğer taraftan H. pylori ile ilgili inflamasyonun, periferik veya kemik iliğinden türetilen kök hücreleri mide mukozasına aldığını ve bunun daha sonra malign klona dönüştüğünü bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bunun en güçlü kanıtı Houghton ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen deneylerden gelmektedir [20]. Buna karşılık, Giannakis ve arkadaşları gastrik kök hücreler içinde H. pylori'nin tanımlandığını bildirmiştir. Ayrıca, bir kanser hastasından alınan bir izolatin, kanser teşhisinden dört yıl önce aynı hastadan alınan bir izolattan daha fazla hücre fonksiyonunun düzenlenmesine neden olarak, mide kök hücrelerine daha yakın afiniteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun pratik karşılığı da konak epitelyumunun 'endosimbiyoz' sonunda hastalık gelişiminde kritik bir faktör olması ihtimalidir [21].

Mide kanseri ve *Helicobacter Pylori* Dışı Bakteriler

Son zamanlardaki mikrobiyom çalışmaları pek çok hastalığın floradaki mikrobiyom değişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bu bölüm de konumuz olan mide kanserlerinde H. pylori dışı bakterilerin rolüne dair çalışma örneklerini irdelleyelim.

Kore'de yapılan yakın tarihli bir vaka kontrol çalışmasında gastrik mikrobiyom profilleri araştırılmış ve mide kanserli hastaların deneklere göre daha fazla miktarda *Prevotella acnes* ve *Prevotella copri*'ye sahip olduğu bulunmuştur [22]. *Prevotella*, insan bağır-

sağı mikrobiyomunda baskın bakteri cinsidir [23]. *P. acnes* ve ürünleri, doğal öldürücü grup 2 üye D (NKG2D) sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin IL-15'in salgılanması yoluyla korpus baskın lenfositik gastriti tetikleyebilir [24] Aslında NKG2D ligandının (NKG2DL) tümör hücrelerinde yukarı doğru düzenlendiği gösterilmiştir [25] ve NKG2D-NKG2DL sistemi ve IL-15, karsinogenezle ilişkilendirilmiştir [26] Yukarıdaki çalışma bulgularına tezat olacak şekilde 276 Çinli hastadan oluşan bir kohortta, *P. acnes* bolluğu artarken *P. copri* mide kanseri dokusunda azalmıştır [27]. Bu uyumsuz bulgular göz önüne alındığında, mide karsinogenezinde özellikle *P. copri*'nin rolünü aydınlatmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır .

Mide kanserli hastalarda artan *Fusobacterium* bolluğunun tanısal değeri olduğu gösterilmiştir [28]. *Fusobacterium nucleatum*, Lauren sınıflamasına göre tanımlanan yaygın tip mide kanserinde daha kötü prognoza yol açarken, ancak intestinal tip mide kanseri için bir prognoz belirteci olmadığı gözlenmiştir [29]. Ayrıca *Fusobacterium* türlerinin miktarı enfeksiyon, tümör infiltrate edici lenfositler ve mide kanseri dokularında p53 ekspresyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir [30].

Mide Kanseri ve Epstein Barr Virüs Enfeksiyonu

Yetişkin dünya nüfusunun %90'ından fazlası Epstein Barr Virüs (EBV) ile enfektedir. Bu başarılı kolonizasyon oranını elde etmek için, virüs yaşam döngüsü, gizli ve litik enfeksiyon aşamaları arasında değişir. Gizli döngü, virüsün enfekte bireyin tüm yaşamı boyunca devam etmesine izin verirken, litik döngü yeni konakçılara bulaşmaya izin verir [31].

Epstein-Barr virüsü (EBV), nazofaringeal karsinom için ana patojenik faktördür. Bununla birlikte, araştırmalar EBV enfeksiyonunun T hücreli lenfoma ve EBV ile ilişkili mide kanseri gelişimi ile de ilişkili olduğunu bulmuştur [32,33]. 1990 yılında Burke ve arkadaşları [34] gastrik lenfoepitelyal karsinomda EBV saptamıştır ve bu çalışma EBV-pozitif mide kanserinin histopatolojik özelliklerine ilişkin ilk rapordur. Ayrıca Shibata ve Weiss [35] EBV'nin mide adenokarsinomu ile ilişkili olduğunu, EBV genomunun spesifik olarak mide kanseri hücrelerinde ve bitişik displastik epitelde bulunduğunu, ancak çevreleyen normal hücrelerde olmadığını gösterirler. Araştırmacılar EBV pozitif ve negatif mide kanserinin farklı özelliklere sahip olduğunu ve EBV'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir [36,37].

Bu bölümde EBV'in mide kanseri oluşumundaki rolünün moleküler mekanizmaları üzerinde durmak faydalı olacaktır. B lenfositleri, EBV enfeksiyonunun ana hedef hücreleri ve latent enfeksiyon sırasında EBV'nin ana rezervuarıdır. Antijenle karşılaştıktan sonra, B hücreleri ya antikor üreten plazma hücrelerine ya da hafıza hücrelerine farklılaşır. EBV, enfekte B hücrelerini uzun ömürlü hafıza havuzuna yönlendiren aynı farklılaşma mekanizmasından yararlanan genlerle evrimleşmiştir ve burada antagonistik bağışıklık tepkilerinden gizlenerek varlığını sürdürür [38]. B hücre invazyonunda, EBV zarf glikoproteinleri gp350/220 B hücre reseptörü CD21 ve/veya CD35'e bağlanır. Eş zamanlı olarak, viral glikoprotein gp24, EBV'nin B hücreleri içine girmesini sağlayan, B hücre membranı üze-

rindeki insan lökosit antijen (HLA) sınıf II molekülleri ile etkileşir [39]. Bu etkileşimleri takiben Epstein-Barr virüs ilişkili mide kanserlerinde (EBViMK) EBER, EBNA1, BARTs, LMP2A ve BARF1 genleri eksprese olur. LMP1 ve LMP2 epitelial ve lenfoid hücrelerin tümör transformasyonunda önemli rol oynayan onkogenik EBV proteinleridir. LMP1 EBViMK'lerde sıklıkla eksprese olmaz veya düşük seviyede eksprese olur. Epstein-Barr virüs ilişkili mide kanserlerinin yarısı LMP2A eksprese eder. LMP2A EBViMK'lerin onkogenik sürecinde önemli rol oynar. LMP2A JAK/STAT3 ve PI3K/AKT sinyal yolağı dâhil çeşitli hücre sel sinyallerini aktive eder. LMP2A protein seviyesinde transkripsiyonel DNMT1, DNMT3b ve BMI1 ekspresyonunu düzenler. Sonuç olarak Epstein-Barr virüs latent genleri sinyal yollarındaki düzenlenmeyi bozar ve genlerin eksprese olmaları tümör oluşumunu başlatır ve böylece DNA metilasyonu etkilenir [40, 41] DNA metilasyonu, EBV-pozitif mide kanserinde tartışmasız en önemli mekanizmadır [42]. Liang ve arkadaşları [43], 216 genin EBV ile ilişkili hipermetilasyon tarafından aşağı regüle edildiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, akson rehberliği, lokal yapılaşma oluşumu, sitokinler ve reseptörler arasındaki etkileşim, mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal iletimi ve aktin hücre iskeleti düzenlemesi gibi beş sinyal yolunun EBV ile ilişkili genomik ve epigenomik değişikliklerden ortaklaşa etkilendiği yönünde bulgular ortaya koymuş ve bu nedenle yüksek verimli dizileme teknolojisindeki ilerlemelerle EBV'nin neden olduğu DNA metilasyonunun mekanizmasını tam olarak tanımlamak mümkün olabileceğini belirtmişlerdir.

Yukarıdaki bilgiler ışığında EBV'in nasıl mide kanserine yol açabileceğinin daha basitçe ve özetle ifadesi şu şekilde olabilir; EBV İnsan vücudunda kuluçka dönemine girdikten sonra, konakçı genomun metilasyonunu, hücre sel sinyal yolunun dengesizliğini, anormal gen ekspresyonunu, enfekte mide epitel hücrelerinin bir tümör mikro-ortamını ve mide kanserinin başlamasını ve gelişmesini sağlayabilir.

Araştırmacılar EBV pozitif mide kanserini test etmek için çeşitli yöntemler kullanmışlardır. Bu bölümde birkaç başlıkta bu yöntemlere değinmek istiyoruz. Bunlardan ilk iki yöntem İmmünohistokimya ve İn Situ Hibridizasyondur (ISH). Bu iki yöntemin ilkeleri farklıdır ve saptama sonuçları farklılık gösterir. ISH'de kullanılan EBER-1 probu, EBV tarafından kodlanan küçük mRNA'ya spesifik olarak bağlanabilen bir baz dizisidir. Prob, formaldehit ile sabitlenmiş ve parafine gömülmüş mide kanseri örneklerini saptayarak, doğru lokalizasyon ve güçlü özgüllük ile tümör hücrelerinde EBV'nin yerinde saptanmasını sağlar. Bununla birlikte, mide kanseri dokusunun İmmünohistokimyasal yöntemle incelenmesi EBER-1 probu pahalı olduğu için reaktiflerin israf edilmesini önlemek için sıklıkla seçilir. Nadiren mide kanseri dokusunun fiksasyonu zayıftır, dokudaki nükleik asit denatüre ve difüze olur, etkili bağlanma bölgeleri azalır ve boyama, zayıf pozitif veya yanlış negatif belirteçler olarak görünebilir. İmmünohistokimyasal saptama, EBV tarafından kodlanan LMP-1 membran proteinine dayanmaktadır. Virüsün yerini veya transkripsiyonel miktarını tespit edemez. Bununla birlikte, ISH ile karşılaştırıldığında, immünohistokimyasal yöntemler, basit adımlar, rahat çalışma, yüksek duyarlılık ve düşük fiyat avantajına sahiptir ve bu da onu EBV için güvenilir bir birincil tarama yöntemi haline getirir. Yanlış pozitif olasılığını dışlamak için immünohis-

tokimyasal pozitifler ISH ile takip edilebilir. İki yöntemin kombinasyonu, yanlış pozitif ve negatif olasılığını azaltarak tespitin doğruluğunu artırabilir. Yanlış pozitif olasılığını dışlamak için immünohistokimyasal pozitifler ISH ile takip edilebilir. İki yöntemin kombinasyonu, yanlış pozitif ve negatif olasılığını azaltarak tespitin doğruluğunu artırabilir [44]. Mide kanserlerinde EBV pozitifliğini test etmenin yöntemlerinden biri de "Genom dizileme" dir. Bu yöntemle EBV-pozitif mide tümörleri, genomik verilerde virüs dizilerinin nicelenmesiyle doğru bir şekilde tanımlanabilir. Ayrıca, insan ve viral DNA, mRNA ve miRNA'nın eşzamanlı analizine imkân verebilir [45]. Anti-EBV ve Anti-p53 antikörlerinin tespiti de bu alanda kullanılan yöntemlerden biridir. Tümör proteini p53 veya basitçe p53, mide kanseri oluşumu ile yakından ilişkilidir ve birçok çalışma EBV enfeksiyonunun p53 metilasyonu ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Araştırmacılar EBV pozitif mide kanseri vakalarının p53'ten yoksun olduğunu saptamışlardır. Bu mutasyon, serolojik özelliklerin viral karsinogenez için bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak sonuçlar, anti-EBV antikoru, anti-p53 antikoru ve tümör EBV pozitifliği arasında farklı korelasyonlar olduğunu göstermektedir [46-48]. Damlacık Dijital PCR (ddPCR) yöntemi ise mide kanserinde EBV varlığını tespit etmek için kullanılan en son yöntemdir. EBV tespiti için ddPCR tabanlı bir tarama yöntemi ve EBV ilişkili mide kanseri için kullanımı 2019 yılında geliştirilmiştir. Bu yöntemde EBV BamHI-W fragmanlarının kopya sayısına göre EBV-DNA yükünü hesaplamak için ddPCR yöntemini kullanılır ve EBV-DNA viral yükü belirlenir [49,50]

Bu aşamada EBV ile ilişkili mide kanserlerinin diğer mide kanserlerinden ayıran özellikler olup olmadığı dikkate değer bir sorudur. Mide kanseri normalde histomorfolojik özelliklerine göre sınıflandırılır [51]. Kanser Genom Atlası, mide kanseri ile ilişkili genetik değişikliklerin kapsamlı bir tanımını bildirir ve bu kanser formunu ayrıca dört alt tipe ayırır: EBV-pozitif tümörler (%9), mikro uydu stabil olmayan tümörler (%22), genetik olarak stabil tümörler (%20) ve kromozom kararsız tümörler (%50). EBV-pozitif mide kanserleri daha yeni immünoterapi ilaçlarına yanıt verme kabiliyetine sahiptir [52]. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, EBV-pozitif mide kanseri ile bağışıklık kontrol noktaları arasında yakın bir ilişki bulmuştur [53]. 2018 yılında Panda ve ark. [54], düşük mutasyon yüküne sahip EBV-pozitif mide kanserinin, bağışıklık kontrol noktası tedavisine yanıt verebilen mikro uyduya duyarlı (MSS) mide kanserinin bir alt kümesi olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, EBV-pozitif mide kanseri artık mide kanserinin benzersiz bir moleküler alt tipi olarak kabul edilmektedir [55] ve hastalarda iyi prognoz ile ilişkilidir [56].

EBV ve mide kanseri ilişkisinde son olarak mikro RNA (miRNA) konusuna da değinmek istiyoruz. EBV her yerde bulunan bir insan kanserojen virüsüdür ve aynı zamanda miRNA'ları eksprese eden ilk insan virüsüdür. EBV genomu, ebv-miR-BART-1-3p, -2-5p, -3-3p, -4-5p gibi viral ve insan genlerinin ekspresyonunu düzenleyen 40'tan fazla miRNA'yı kodlayan iki bölge içerir. Çalışmalar, EBV miRNA'larının bağışıklık tepkisini ve antijen sunumunu ve tanınmasını etkilediğini, T ve B hücreleri arasındaki iletişimi değiştirdiğini, enfeksiyon sırasında antikor üretimini yönlendirdiğini ve apoptozda rol oynadığını göstermektedir [57-59]. Ek olarak EBV, B hücresi transformasyonunu indükleyebilir ve insan tümörjenezini me-

kanizmasına katılabilir. EBV enfeksiyonu çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasıyla ilişkili olmasına rağmen, miRNA'ların rolü belirsizliğini korumaktadır. Kapsamlı veriler, EBV miRNA'larının nazofaringeal karsinomdaki rolünü tanımlamıştır ve birkaç çalışma bunların mide kanseri ve lenfomadaki rollerini değerlendirmeye yönelmiştir [60-62]. Song ve arkadaşları [63], EBV miRNA BART11'in mide tümör hücrelerini doğrudan etkileyerek veya tümör mikro ortamını dolaylı olarak etkileyerek, epitelyal-mezenkimal geçişi destekleyen Foxp1 transkripsiyon faktörünü aşağı regüle ettiğini bulmuştur. Ayrıca BART11'in tümör invazyonu ve metastazi hızlandırarak hastalarda sağ kalımı ve prognozu olumsuz etkiler. Dong ve arkadaşları [64], BART10-3p ve BART22'nin, EBV ilişkili mide kanseri metastazının desteklenmesinde önemli bir rol oynayan APC ve Dkk1'i hedefleyerek Wnt sinyal yolunu aktive ettiğini ve böylece EBV ilişkili mide kanserinde yeni prognostik biyobelirteçler ve potansiyel terapötik hedefler sağladığını bulmuşlardır.

Mide Kanseri ve Epstein-Barr Virüs Dışı Viral Etkenler

Bu bölüm için hali hazırda elimizde yeterli bir veri bulunmamakla birlikte, HBsAg (hepatit b yüzey antijeni) pozitifliğini mide kanseri ile ilişkilendiren ve iddiası oldukça dikkat çeken bir çalışmayı örnekleyebiliriz [65] Çin'de yapılan bu çalışmada araştırmacılar vaka grubundaki tanısı doğrulanmış 580 mide kanseri hastasını aynı sayıda kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Vaka grubunda 480 hastanın %17.2'inde HBs Ag pozitifliği bulunurken kontrol grubunda ise %12.1 olarak pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde yaş, cinsiyet, tanı yılı ve risk faktörlerine göre ayarlanmış HBsAg pozitifliği ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi % 95 güven aralığında 1.49 (OR) ile ve P=0.02 ile anlamlı olarak bulduklarını belirtmişlerdir. Çin CNKI dergi veritabanındaki literatüre dayanarak, mide kanseri dokularında HBV DNA prevalansı PCR testi ile sadece %0-3'tür. Bu nedenle, HBV enfeksiyonu ile mide kanseri riski arasındaki nedenselliği kanıtlamak için, yeterli istatistiksel güce sahip nitelikli bir çalışma, Wei ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre çok daha büyük bir örneklem boyutu ölçeği gerektirir. Özellikle in situ hibridizasyon yoluyla mide kanseri hücrelerinde HBV DNA'nın doğrudan tespiti, bu ilişkiyi doğrulamak için en ikna edici kanıttır [66]. Wei ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu kanıt yoktur.

İnsan papilloma virüsünün (HPV) bazı yüksek riskli onkogenik türleri serviks kanserine neden olduğu bilinmektedir. Serviks kanserinin yanı sıra potansiyel olarak anal ve kolorektal kanserlere neden olabileceği bildirilmiştir [67-69] Buradan hareketle HPV'nin mide kanseri ile ilişkisi olabileceği akla gelebilir ve araştırma konularından birisi olarak not edilmesi faydalı olacaktır.

SONUÇ

Özellikle kronik inflamasyonun kanser oluşumunda tetikleyici rol oynadığı günümüz için bilinmeyen bir konu değildir. Elbette ki açığa çıkarılmayı bekleyen fizyopatolojik ve moleküler mekanizmalar yok değildir.

Konumuz olan mide kanseri ile ilişkili enfeksiyon etkenlerinden *Helicobacter pylori*'nin insan midesini kolonize ettiği ve kronik atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi ve mide kanserine neden olduğu bilinmektedir. Yine de *H. pylori*'nin kansere neden olduğuna dair kesin deneysel kanıtların gözlemsel bilimin gerisinde kaldığını söylemek çok yanlış olmaz. Çünkü büyük ölçüde ve uzun süreli çalışmaların yapılması oldukça zordur. Tüm bu zorluklara rağmen *H. pylori* enfeksiyonunun sınırlı tedavileri ile dünya çapında en zorlu malign hastalıklardan biri olan mide kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu aşikârdır. Ancak özellikle eradikasyon tedavilerinin mide kanserini önlemedeki rolü halen tartışmaya açıktır ve üzerinde çalışılmalıdır. *H. pylori* eradikasyonu yoluyla ikincil kanseri önlemeye yönelik randomize klinik deneyler, hem çok sayıda denek hem de uzun yıllar takip gerektirdiği için çalışmaların süresi doğru planlanmalıdır. Ayrıca günümüzün popüler çalışma konularından olan mikrobiyom ve kanser ilişkisine dair araştırmaların, ilerleyen zamanda belki de birçok bakteriyel etkenin mide kanserleri ile bağı olduğunu ortaya çıkarması muhtemeldir. Bu konuda pek çok çalışma olmasına rağmen günümüz teknolojisinde mikrobiyom ve bakteriyel metabolomik verileri o kadar çeşitlidir ki bu zamana kadar yapılmış olan çalışmaların yeterli olması söz konusu değildir.

Mide kanseri ve Epstein-Barr virüs ilişkisinde ise günümüzdeki çalışmaların özellikle terapötik hedefler bulmaya yönelik olduğunu belirtmekte fayda vardır. Moleküler bazda EBV'nin mide kanseri ile ilişkilendirilen gen bölgelerinin potansiyel terapötik hedef olabileceği yönünde çalışmalar yapılmış olsa da kesin bir sonuç elde edildiği söylenemez. Bu yöndeki çalışmaların devam etmesi faydalı olacaktır. Mide kanserinin diğer viral etkenlerle ilişkisi ise bilimsel anlamda en bakir konulardandır ve her yönüyle araştırmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Nitin S, Deepak B, Jagadish PR, Pankaj B, Savita ST, Veena B. Inflammation and cancer Ann Afr Med. Jul-Sep 2019; 18 (3): 121-126.
2. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link? Bi-ochem Pharmacol. 2006; 72: 1605-21.
3. Maeda H, Akaike T. Enfeksiyon, iltihaplanma ve kanserde nitrik oksit ve oksijen radikalleri. Biyokimya (Mosc) 1998; 63: 854-65.
4. Pollard JW. Tümör eğitilmiş makrofajlar, tümör ilerlemesini ve metastazı destekler. Nat Rev Kanser. 2004; 4: 71-8.
5. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe. Clin Cancer Res. 2009; 15: 425-30)
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420: 860-7
7. Hocker M, Rosenberg I, Xavier R et al. Oxidative stress activates the human histidine decarboxylase promoter in ags gastric cancer cells. J Biol Chem 1998; 273: 23046-23054.
8. Busuttill RA, Zapparoli GV, Haupt S, Fennell C, Wong SQ, Pang JM, et al. Role of p53 in the progression of gastric cancer. Oncotarget. 2014; 5: 12016-26.)

9. Huang J-Q, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* sero-positivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;
10. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:)
11. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroen-terol* 2007; 102: 725-730)
12. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropo-sitivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-1644
13. Shibata A, Parsonnet J, Longacre TA et al. *CagA* status of *Helicobacter pylori* infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 419-424
14. Lu B, Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroen-terol*. 2014; 20: 5660-5)
15. Wong BC, Lam SK, Wong WM et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk re-gion of china: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194.
16. Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397
17. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (8 Pt 1): 1175-1181.
18. Bagnoli F, Buti L, Tompkins L, Covacci A, Amieva MR. *Helicobacter pylori* *CagA* induces a transition from po-larized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 16339- 16344. 34.
19. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672.
20. Houghton J, Stoicov C, Nomura S et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571
21. Giannakis M, Chen SL, Karam SM, Engstrand L, Gordon JI. *Helicobacter pylori* evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4358-4363
22. Gunathilake M. N., Lee J., Choi I. J., Kim Y.-I., Ahn Y., Park C., et al. (2019). Association between the relative abundance of gastric microbiota and the risk of gastric cancer: a case-control study. *Sci. Rep.* 9: 13589.
23. Gálvez E. J. C., Iljazovic A., Amend L., Lesker T. R., Renault T., Thiemann S., et al. (2020). Distinct poly-saccharide utilization determines interspecies competition between intestinal *Prevotella* spp. *Cell Host Microb.* 28 838-852.
24. Montalban-Arques A., Wurm P., Trajanoski S., Schauer S., Kienesberger S., Halwachs B., et al. (2016). *Propionibacterium acnes* overabundance and natural killer group 2 member D system activation in corpus-dominant lymphocytic gastritis. *J. Pathol.* 240 425-436.
25. Guerra N., Tan Y. X., Joncker N. T., Choy A., Gallardo F., Xiong N., et al. (2008). NKG2D-deficient mice are de-fective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy. *Immunity* 28 571-580.

26. Oppenheim D. E., Roberts S. J., Clarke S. L., Filler R., Lewis J. M., Tigelaar R. E., et al. (2005). Sustained localized expression of ligand for the activating NKG2D receptor impairs natural cytotoxicity in vivo and reduces tumor immunosurveillance. *Nat. Immunol.* 6 928–937.
27. Liu X., Shao L., Liu X., Ji F., Mei Y., Cheng Y., et al. (2019a). Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *Ebiomedicine* 40 336–348.
28. Hsieh Y.-Y., Tung S.-Y., Pan H.-Y., Yen C.-W., Xu H.-W., Lin Y.-J., et al. (2018). Increased abundance of Clostridium and Fusobacterium in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan. *Sci. Rep.* 8: 158.
29. Boehm E. T., Thon C., Kupcinskas J., Steponaitiene R., Skieceviciene J., Canbay A., et al. (2020). Fusobacterium nucleatum is associated with worse prognosis in Lauren’s diffuse type gastric cancer patients. *Sci. Rep.* 10: 16240.
30. Nie S., Wang A., Yuan Y. (2021). Comparison of clinicopathological parameters, prognosis, micro-ecological environment and metabolic function of Gastric Cancer with or without Fusobacterium sp. infection. *J. Cancer* 12 1023–1032.
31. Abigail MS, Ezequiel MFP, Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer and Potential Mechanisms of Onco-genesis *Current Cancer Drug Targets*, 2017; 17 (6): 534-554
32. Takayama T, Sakabe T, Fujii M, Yamada E, Uno M, Ono Y. In vitro production of human antibodies specifically reactive with human gastric cancer cells of established lines and autologous tissues. *J Surg Oncol* (1987) 36 (3): 215–24.
33. Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Epstein-Barr virus infection – life cycle, methods of diagnosis, associated diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* (2011) 65: 286–98.
34. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* (1990) 3 (3): 377–80.
35. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* (1992) 140 (4): 769–74.
36. zur Hausen A, van Grieken NC, Meijer GA, Hermsen MA, Bloemena E, Meuwissen SG, et al. Distinct chromosomal aberrations in Epstein-Barr virus-carrying gastric carcinomas tested by comparative genomic hybridization. *Gastroenterology* (2001) 121 (3): 612–8. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* (2000) 118 (6): 1031–8.
37. Babcock, G.J.; Hochberg, D.; Thorley-Lawson, A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*, 2000, 13 (4), 497–506.
38. Yau TO, Tang CM, Yu J. Epigenetic dysregulation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: disease and treatments. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6448–56
39. Li L, Zhang Y, Guo BB, Chan FK, Tao Q. Oncogenic induction of cellular high CpG methylation by Epstein-Barr virus in malignant epithelial cells. *Chin J Cancer* 2014; 33: 604–8
40. Nursal AF. Epstein-Barr Virüsü ve Gastrik Kanserde DNA Metilasyonu *Istanbul Med J* 2016; 17: 1–4

41. Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, et al. Classification of Epstein-Barr virus positive gastric cancers with the definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res* (2011) 71 (23): 7187-97.
42. Liang Q, Yao X, Tang S, Zhang J, Yau TO, Li X, et al. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* (2014) 147 (6): 1350-62 e4.
43. Keran S, Keqi J, Huifang Lv, Sai-Qi W, Yan W, Huijun L, Xiaobing C . EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2020; 10: 583463 doi:
44. Camargo MC, Bowlby R, Chu A, Pedomallu CS, Thorsson V, Elmore S, et al. Validation and calibration of next-generation sequencing to identify Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in The Cancer Genome Atlas. *Gastric Cancer* (2016) 19 (2): 676-81.
45. Chatterjee K, Das P, Chattopadhyay NR, Mal S, Choudhuri T. The interplay between Epstein-Bar virus (EBV) with the p53 and its homologs during EBV associated malignancies. *Heliyon* (2019) 5 (11): e02624.
46. Xu DM, Kong YL, Wang L, Zhu HY, Wu JZ, Xia Y, et al. EBV-miR-BHRF1-1 Targets p53 Gene: Potential Role in Epstein-Barr Virus Associated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res Treat* (2020) 52 (2): 492-504.
47. Wang Q, Lingel A, Geiser V, Kwapnoski Z, Zhang L. Tumor Suppressor p53 Stimulates the Expression of Eps-tein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1. *J Virol* (2017) 91 (20): e00312-17.
48. Shuto T, Nishikawa J, Shimokuri K, Yanagi A, Takagi T, Takagi F, et al. Establishment of a Screening Method for Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma by Droplet Digital PCR. *Microorganisms* (2019) 7 (12): 628.
49. Koh J, Lee KW, Nam SK, Seo AN, Kim JW, Kim JW, et al. Development and Validation of an Easy-to-Implement, Practical Algorithm for the Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer: Prognostic and Thera-peutic Implications. *Oncologist* (2019) 24 (12): e1321-e30.
50. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol* (2016) 27 (5): 763-9.
51. Rodriquenz MG, Roviello G, D'Angelo A, Lavacchi D, Roviello F, Polom K. MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link With Novel Immunotherapy. *J Clin Med* (2020) 9 (5): 1427.
52. Dai C, Geng R, Wang C, Wong A, Qing M, Hu J, et al. Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer. *Mol Oncol* (2016) 10 (10): 1551-8.
53. Panda A, Mehnert JM, Hirshfield KM, Riedlinger G, Damare S, Saunders T, et al. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst* (2018) 110 (3): 316-20.
54. Jacome AA, Lima EM, Kazzi AI, Chaves GF, Mendonca DC, Maciel MM, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop* (2016) 49 (2): 150-7.
55. Gasenko E, Isajevs S, Camargo MC, Offerhaus GJA, Polaka I, Gulley ML, et al. Clinicopathological characteristics of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in Latvia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2019) 31 (11): 1328-33.

56. Zheng X, Wang J, Wei L, Peng Q, Gao Y, Fu Y, et al. Epstein-Barr Virus MicroRNA miR-BART5-3p Inhibits p53 Expression. *J Virol* (2018) 92 (23): e01677-16.
57. Lung RW, Hau PM, Yu KH, Yip KY, Tong JH, Chak WP, et al. EBV-encoded miRNAs target ATM-mediated res-ponse in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* (2018) 244 (4): 394-407.
58. Cai L, Ye Y, Jiang Q, Chen Y, Lyu X, Li J, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA BART1 induces tumour metastasis by regulating PTEN-dependent pathways in nasopharyngeal carcinoma. *Nat Commun* (2015) 6: 7353.
59. Cai LM, Lyu XM, Luo WR, Cui XF, Ye YF, Yuan CC, et al. EBV-miR-BART7-3p promotes the EMT and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the tumor suppressor PTEN. *Oncogene* (2015) 34 (17): 2156-66.
60. Min K, Lee SK. EBV miR-BART10-3p Promotes Cell Proliferation and Migration by Targeting DKK1. *Int J Biol Sci* (2019) 15 (3): 657-67.
61. Song Y, Li X, Zeng Z, Li Q, Gong Z, Liao Q, et al. Epstein-Barr virus encoded miR-BART11 promotes inflamma-tion-induced carcinogenesis by targeting FOXP1. *Oncotarget* (2016) 7 (24): 36783-99.
62. Song Y, Li Q, Liao S, Zhong K, Jin Y, Zeng T. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART11 promotes tumor-associated macrophage-induced epithelial-mesenchymal transition via targeting FOXP1 in gastric cancer. *Virology* (2020) 548: 6-16.
63. Dong M, Gong LP, Chen JN, Zhang XF, Zhang YW, Hui DY, et al. EBV-miR-BART10-3p and EBV-miR-BART22 promote metastasis of EBV-associated gastric carcinoma by activating the canonical Wnt signaling pathway. *Cell Oncol (Dordr)* (2020). 10.1007/s13402-020-00538-0
64. Wei XL, Qiu MZ, Jin Y, et al. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases. *Br J Cancer* 2015; 112: 1283-90.
65. Chen XZ, Wang R, Hu JK. Hepatitis B virus infection and gastric cancer risk: pitfalls in the potential associa-tion. *Br J Cancer* 2015; 112: 1844
66. Valentino K, Poronsky CB. Human papillomavirus infection and vaccination. *J Pediatr Nurs* 2016; 31: e155-66.
67. Harper DM, Vierthaler SL. Who should be targeted for vaccination against anal cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 828-9.
68. Chen H, Chen XZ, Waterboer T, et al. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemio-logical studies. *Int J Cancer* 2015; 137: 12-24.

MİDE KANSERİ ETİYOLOJİSİNDE SERBEST RADİKALLERİN ÖNEMİ

The Importance of Free Radicals in the Etiology of Gastric Cancer

Ümit Muhammet Koçyiğit

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0001-8710-2912

ÖZET

Mide kanseri gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. İstenilen zamanda teşhis edilemediği için sağ kalım oranı düşüktür. Kalıtsal faktörler, alkol ve sigara kullanımı, düzensiz diyet, işlenmiş ve paketlenmiş gıdaların tüketimi mide kanserine neden olan etkenlerdir. Mide kanserinin oluşmasının önemli nedenlerinden biri de *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonudur. H. pylori, mideyi enfekte eden ve diğer rahatsızlıkların yanı sıra mide kanseri gelişimine yol açabilen gram negatif bir bakteridir. Konağın enfeksiyonu temizleyememesi sonucunda doku içinde devam eden oksidatif stres ile kronik inflamatuvar bir duruma neden olur. Bağışıklık sistemi ve epitel hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri, konakçı hücrelere zarar verir ve DNA hasarına neden olabilir. H pylori, konakçının bakterileri öldürme çabalarını engellerken bu zarar verici tepkiyi uyandırmak için evrimleşirler. Bu uzun süreli inflamasyon ve oksidatif stres durumu mide kanserine neden olabilir. Bakteriye ve konakçı tepkisini daha iyi anlamak için devam eden çabalar, mide kanserinin erken teşhisini ve tedavisini önlemeye veya iyileştirmeye hizmet edecektir.

Anahtar Kelimeler: DNA hasarı; *Helicobacter pylori*; Mide kanseri; Oksidatif stres

ABSTRACT

Gastric cancer is common in developing countries. Since it cannot be diagnosed at the desired time, the survival rate is low. Hereditary factors, alcohol and smoking, irregular diet, consumption of processed and packaged foods are the factors that cause stomach cancer. One of the important causes of stomach cancer is H. pylori infection. H. pylori is a gram negative bacteria that infects the stomach and can lead to the development of stomach cancer, among other conditions. As a result of the host's inability to clear the infection, it causes a chronic inflammatory state with ongoing oxidative stress in the tissue. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species produced by the immune system and epithelial cells damage host cells and can cause DNA damage. H pylori evolve to evoke this damaging response while inhibiting the host's efforts to kill the bacteria. This long-

term state of inflammation and oxidative stress can cause stomach cancer. Ongoing efforts to better understand the bacteria and its host response will serve to prevent or improve the early detection and treatment of gastric cancer.

Keywords: DNA damage; Gastric cancer; Helicobacter pylori; Oxidative stress

GİRİŞ

Serbest radikaller

Bazı kimyasallar (OH^\cdot , O_2^\cdot ve NO gibi), molekül ya da atomik yörüngelerinde ortaklaşmamış elektron içerirler ve bu nedenle kararsız bir yapı gösterirler. Bu yapıların kararsızlıklarını ortadan kaldırmak için çevresindeki moleküllerden elektron alarak kararlı bir yapı oluşturmaya çalışırlar. Bu tip kısa ömürlü, reaktif ve canlı hücrelerinde enerji üretimi sırasında veya olağan metabolizma sürecinde meydana gelen moleküllere serbest radikal adı verilir [1-3]. Organizmada serbest radikaller olarak sınıflandırılan bu reaktif grubun büyük kısmının oksijenden oluşan radikaller olduğu görülür. Oksijen molekülünün kısmi indirgenmesinden hidroksil (OH^\cdot) radikali ve süperoksit radikali (O_2^\cdot) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşmaktadır [4-6]. Organizmanın maruziyeti sonucu ROS oluşumuna neden olan faktörler endojen ve eksojen kaynaklar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1). Bunlardan eksojen kaynağı olarak özellikle iyonize ve iyonize olmayan ışımaya maruz kalmak organizmada ROS'ların oluşumuna yol açabilir. Ayrıca ultraviyole ışınması (UV-A ve ya UV-B) ve ilaçlar da önemli miktarda bir ROS üretimine neden olabilir. Canlının yaşamı boyunca etkilenebileceği endojen ROS kaynağı olarak solunum zincirinde, peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fago-sitozu sırasında oluşabilecek serbest radikaller sayılabilir [7-9].

Tablo 1. Reaktif oksijen türleri (ROS) [10]

Reaktif oksijen türleri (ROS)	Radikaller	HO^\cdot , O_2^\cdot , RO^\cdot , L^\cdot , LOO^\cdot , HOO^\cdot , NO^\cdot , ROO^\cdot , LO^\cdot
	Radikal olmayanlar	$^1\text{O}_2$, ONOO^- , H_2O_2 , O_3 , LOOH
ROS Eksojen Kaynaklar	Ultrason, γ -ışınması, UV-ışınması, Gıda, İlaçlar, Kirletici maddeler, Ksenobiyotikler, Toksinler	
ROS Endojen Kaynaklar	Hücreler, Direkt-ROS üreten enzimler, Dolaylı-ROS üreten enzimler, Metabolizma, Hastalıklar	

Antioksidanlar

"Antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" hücrede oluşan ROS'un düzeylerini azaltarak, organizma için olumsuz olabilecek etkileri ortadan kaldırılırlar. Bir başka ifade ile ROS'u aktif olmayan türevlere çevirebilen bu antioksidanlar: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GP), glutatyon-S-transferaz (GST), tiyol-spesifik peroksidaz (RSH-P), metiyonin sülfoksit redüktaz (MSR), tiyoredoksin redüktaz gibi enzimler ve glutatyon; ferritin, transferrin gibi çeşitli metal bağlayıcı proteinler; çeşitli metabolitler ve kofaktörler nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, NAD^+/NADH , lipoik asit, ürik asit, bilirubin vb.); bazı diyetisel elemanlar (vitamin A, C ve E) ve metal iyonlarıdır (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+}) [11,12].

Oksidatif Stres

Organizmada farklı mekanizmalarla oluşan ROS'lar oldukça reaktif olmalarından dolayı hücrelerde zararlı etkiler meydana getirebilmektedirler. Bu nedenle her hücre için oksidan ve antioksidanlar arasında dengenin korunması organ ve dokular için oldukça önemlidir. Bu dengenin herhangi bir nedenle bozulup oksidanlar lehine kayması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stresin olduğu durumlarda reaktif oksijen türevlerinin konsantrasyonu artmakta ve onların toksisitesini önleyen, antioksidanların ise yetersizliği oluşmaktadır. Bu durumlar da artan konsantrasyonları ile ROS' lar özellikle de hidroksil radikali DNA ile etkileşime girer ve DNA baz modifikasyonları, DNA kırılmaları, pürinlerin kaybı, DNA-protein çapraz bağı ve tamir sistemlerine hasar şeklinde farklı türden etkilere neden olabilir. Neticede DNA baz hasar ürünleri oluşur ve bu ürünlerden olan deoksiguanozin (8-OHdG) mutajenik ve karsinojenik olmasından dolayı önemlidir [9,13, 14].

Lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan lipid hasarında ise peroksidasyon, akıcılıkta azalma, membran bağlı enzimlerin ve reseptörlerin inaktivasyonu ve spesifik olmayan iyon geçirgenliğinde değişim gibi biyolojik membran fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir [9, 15]. Lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA) mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinojeniktir. Bu yüzden lipid hidroperoksitlerinin oluşumu ve lipid hidroperoksit ürünleri biyolojik olaylarda lipidlere oksidatif hasarın bozulmalarının izlenmesinde önemlidir [9, 16, 17].

Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) veya OH^{\cdot} , süperoksit anyon radikali ve oksijene birlikte maruz kalmış proteinlerin birincil yapılarında değişiklik gözlenmektedir. Mevcut çalışmalar birincil yapıdaki değişikliklerin ikincil ve tersiyer yapının biçiminde bozulmayla sonuçlandığını ortaya koymaktadır. Proteinlerin sadece birincil değil ayrıca ikincil ve tersiyer yapılarındaki bozukluklar ile oluşan oksidatif modifikasyonu protein molekülünün kendi amino asit kompozisyonuna bağlı olarak protein agregasyonu ile sonuçlanır [9, 18, 19]. Sonuç olarak antioksidan savunma mekanizmalarıyla miktarları kontrol edilemeyen reaktif oksijen türleri direkt ya da dolaylı olarak nükleik asitlere, lipidlere ve proteinlerde oksidatif hasara neden olur ki bu durum da kanseri de içine alan pek çok hastalığın patolojisine dâhil edilmektedir [9].

SERBEST RADİKALLERİN MİDE KANSERİNDEKİ ROLLERİ

Reaktif Türlerin Kanserle İlişkisi

Günümüze kadar tam olarak ortaya konamasa da farklı yollarla oksidatif stresin karsinogenez oluşması ve gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Bu yollardan biri gen ekspresyonunun modülasyonudur. ROS' un protein kinaz yollarını stimüle ettiği, bu şekilde de sinyal iletim yollarını etkiledikleri gösterilmiştir [9,20]. Bu durum da çoğalma ve tümör gelişimi için esansiyel genlerin ekspresyonunun modülasyonuna yol açmaktadır [9, 20]. Diğer bir yol olarak, radikaller karsinogenezin başlamasında rol oynayan mutasyonlar ve kromozomal yeniden düzenlemeler gibi genetik değişiklikleri indükler [9, 21]. Oksidatif DNA hasarı DNA replikasyonunun bloke edilmesine ve sitotoksiteye neden

olan geniş aralıktaki kromozomal anormalliklere yol açar. Oksidanların başlatma potansiyelinin kanser oluşumuna katkısı belirli onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde DNA baz değişikliklerini indüklemeye yeteneklerinden kaynaklanır. Yapılan çalışmalarda hidrok-sil radikalinin belirli onkogenleri aktive ettiği kanıtlanmıştır. Aktivasyon bu genlerde DNA nokta mutasyonlarının indüksiyonu aracılığıyla ilerler. Baz nokta mutasyonlarının p53 gibi tümör baskılayıcı genlerinin aktivitesini ortadan kaldırdığı bulunmuştur [9, 22].

Kanserde oksidatif stresin önemini özetleyecek olursak; ilk olarak oksidatif stres, hücre içi sinyal iletim sistemi aracılığıyla çekirdek faktör kapa beta (NF- κ b) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir ve protoonkogenlerin ekspresyonunu indükleyebilir. İkinci olarak, oksidatif stres kanserde mutasyona ve kromozomal sapmaya yol açan iplik kırılmaları ve modifiye baz ürünleri ile DNA hasarını indükler (genomik kararsız durum). Üçüncü olarak, kanser hücrelerinde kanser hücrelerinin kemoterapiye karşı dirençli olmasını sağlayan spesifik antioksidan sistemlerini aktive edebilir. Son olarak, ROS spesifik olarak, α 1-proteaz inhibitör, α 2-makroglobulin, α 2-plazma inhibitörünü kapsayan proteaz inhibitörlerine zarar verebilir [9,23].

Reaktif Türlerin Mide Kanseri ile İlişkisi

Hücre dışı bir bakteri olan *H. pylori*'nin dünya nüfusunun büyük bir kısmını infekte ettiği ve dünya genelinde kanser nedenli ölümlerde ilk sıralarda yer alan mide kanserlerinin gelişiminde çok önemli rol aldığı bilinmektedir [23]. İnsan bağışıklık sistemi enfeksiyona karşı güçlü, doğuştan gelen ve kazanılmış bir bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğine sahip olsa da, genellikle *H. pylori*'yi tamamen temizlemede başarısız olur ve bu uzun süreli enfeksiyon, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve DNA hasarı ile sonuçlanır [24, 25]. Burada mide kanseri ve serbest radikaller arasındaki ilişkiye yoğunlaştığımızda *H. pylori* odaklı bir sürecin ilerlediği görülmektedir. *H. pylori*'nin direkt kendisinin ve *H. pylori* kronik enfeksiyonu sonucu infekte dokunun büyük miktarlarda ROS üreten nötrofiller ve makrofajlarca istilası ile ROS/reaktif azot bileşiklerinin (RNS) sentezinin indüklendiği görülmektedir. Neticede normal düzeylerin üzerinde olan ROS bileşiklerinin hücre sinyal sistemini bozduğu, oksidatif DNA hasarının oluşmasında ve izleyen süreçte de gastrik kanser gelişiminde rol aldıkları ve epigenetik mekanizmalarla genetik instabiliteye neden oldukları rapor edilmiştir [9, 24, 25]. *H. pylori*'nin varlığı, konakçı tarafından mide mukozasında üretilen ROS ve RNS'nin artmasıyla sonuçlanır. Epitel hücreleri de dâhil olmak üzere ROS/RNS üretimine katkıda bulunabilecek birçok hücre tipi olmasına rağmen, en büyük miktarda katkıda bulunanlar öncelikle nötrofillerdir [14, 26]. Hücre zarındaki NADPH oksidaz (NOks), bakterileri öldürmek için ROS üretimini katalize eder [14,27]. Bu işlem sırasında, NOks, süperoksit (O_2^-) oluşturmak için oksijene verilen NADPH'den bir elektron almak üzere aktive edilir. Daha sonra O_2^- süperoksit dismutaz katalizi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. H_2O_2 daha sonra daha toksik hipokloröz aside dönüştürülebilir. Ek olarak, H_2O_2 , hidrosil radikalleri (OH) oluşturmak için O_2^- ile reaksiyona girer. Kombine olarak, bu ROS genellikle nötrofil içindeki herhangi bir bakteriyi öldürür. Bunun-

la birlikte, dokudaki nötrofiller ile lümendeki bakteriler arasındaki ayrım, mevcut tüm H. pylori' nin öldürülmesini zorlaştırır. Sonuç olarak, bunu yapmaya yönelik devam eden girişimin, uzun süreli enfeksiyon seyri sırasında kronik aktif inflamasyon ve mide mukozasında hasar ile sonuçlandığı düşünülmektedir [14].

H pylori'nin varlığı, enfeksiyonu temizlemek için fagositik hücrelerin çoğalmasına neden olur. Makrofajlar ve nötrofiller bakterileri fagositize eder. Ayrıca, konakçı nötrofiller ve epitel hücreleri de NO üreten indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olan kritik bir enzimi eksprese eder [14,28]. NO, güçlü bir oksitleyici olan peroksinitrit üretmek için metaller ve O_2^- ile reaksiyona girer. H. pylori enfeksiyonu, Noks ve iNOS'un bağışıklık hücreleri ekspresyonunu artırarak ROS ve RNS oluşumuna neden olur [14, 29]. H pylori ile enfekte olan hastalarda, artan NO türevli metabolit seviyeleri ile birlikte artan ROS seviyeleri vardır, bu da iNOS aktivasyonunu göstermektedir [14, 30]. iNOS eksikliği olan farelerle yapılan in vivo çalışmalar, vahşi tip farelere kıyasla H. pylori enfeksiyonundan sonra mide kanseri görülme sıklığının azaldığını göstermektedir [14, 31]. H. pylori'yi temizlemeye çalışan fagositik hücrelere ek olarak, mide epitel hücrelerinin de Noks eksprese ettiğine dair veriler vardır, ancak ayrıntılar belirsizliğini korumaktadır [14, 32].

NADPH alt birimi Noks 1, gastrik dokularda eksprese edilir ve H. pylori enfeksiyonu sırasında ROS üretimine katkıda bulunur. ROS, immün yanıtın fagositik hücrelerine kıyasla epitel hücrelerinde daha düşük bir seviyede üretilir ve redoksa duyarlı sinyallemeye katkıda bulunur ve H. pylori' yi doğrudan öldürmeyebilir. Ayrıca mide epitel hücrelerinde yer alan ikili oksidazlar enfeksiyona yanıt olarak H_2O_2 ürettiği ve ayrıca ROS seviyelerine katkıda bulunduğu bilinmektedir [33]. Fagositik ve epitelyal hücre ROS üretiminin kombinasyonu, mide karsinogenezine katkıda bulunan bir oksidatif stres ortamı yaratır [14].

H. pylori Virülans Faktörleri

H. pylori suşları, konağın oksidatif stres üretimine katkıda bulunabilecek çoklu virülans faktörlerini içerir. Bir suşta cagA'nın varlığı, cagA bulunmayan suşlarla enfekte olmuş bireylere kıyasla mide kanseri riskinin artmasına neden olur [14, 34]. CagA-pozitif suşlarda artan hidrojen peroksit seviyeleri ve oksidatif DNA hasarı görülür [14, 35]. Ayrıca inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri olan tümör nekroz faktör-a ve IL8 seviyelerinde de artış vardır [14, 36]. CagA'nın karsinogenez için kullandığı kesin mekanizma henüz tanımlanmamış olsa da, bu işlevinin mide kanseri gelişimine katkıda bulunabileceği açıktır [14, 37].

Mide kanseri gelişme ihtimalini artırabilecek bir diğer virülans faktörü VacA'dır. VacA, bir Ca^{2+} akışını indükleyebilir ve NF-kB'nin aktivasyonu ile sonuçlanan ROS, böylece inflamasyon öncesi bağışıklık tepkisini artırır [14,38]. H. pylori, virülans faktörleri üreaz, nötrofil aktive edici faktör A (NapA) ve katalaz enzimi yardımıyla hem nötrofilleri toplama hem de kendini oksidatif ataklardan koruma yeteneğine sahiptir. Üreaz ve NapA, nötrofilleri enfeksiyon bölgesine toplar ve geldiklerinde nötrofillerden oksidatif atağı indükler [14, 39]. Kronik bir inflamatuvar durum oluştururken H. pylori' nin hayatta kal-

masına katkıda bulunan nötrofillerin apoptoza uğrama olasılığı daha düşüktür ve lümen- de yer alan *H. pylori*, NapA ve katalaz tarafından salınan oksidatif radikallerden korunur [14]. BabA, iyi karakterize edilmiş bir adezyon proteini- dir. BabA-pozitif suşlar, güçlü bir IL8 ve zayıf bir IL33 sitokin tepkisini indükler [14, 40]. Bu bağışıklık tepkisinin sonunda bakterileri öldürmeden proinflatuvar bir tepki verir. BabA pozitifliği ile DNA hasarı arasındaki ilişki de önemlidir [14, 41]. Başka bir adezyon, granülositlerde oksidatif atakları indükleyen sialik asit bağlayıcı adezyondur [42].

g-glutamyl transferaz, mide epitelinden H_2O_2 üretimini uyarırken IL8 üretimine ve NF- κ B aktivasyonuna katkıda bulunan bir virülans faktörüdür [43]. Primer mide hücrelerinin ve AGS kanser hücre hattının g-glutamyl transferaz ile tedavisinin oksidatif stre- sten DNA hasarı ile sonuçlandığı da bilinmektedir. Oksidatif stres yanıtından kaynaklanan hasarla birlikte konakçı immün yanıtını indüklemenin birçok yolu, kanser oluşumu doğru adımları başlatabilir [14, 43]. Ayrıca, *H. pylori*, makrofajların apoptozunu indükleyerek konakçının bağışıklık tepkisinden de kendini koruyabilir. *H. pylori*'nin lipopolisakariti tarafından uyarılan in vitro makrofajlar, iNOS'larını baskılayan ve apoptozu indükleyen poliamin üretirler [14, 44]. Mide epitel hücreleri içinde, poliamin H_2O_2 oluşturmak için kullanılır. *H. pylori*'nin ayrıca orta derecede sitotoksik olan ve muhtemelen mitokondriyal solum elektron zincirinden kaynaklanan O_2^- ürettiği düşünülmektedir [14, 45]. *H. pylori*, bir konak tepkisini indükleyebilir ve daha sonra, konakçı için zararlı olan kronik bir enflamatuvar ortam üreten bakteriler için toleranslı, hayatta kalmaya uygun bir ortam yaratmak üzere onu manipüle edebilir [14].

Konak Hasarı ve Mide Kanseri

H. pylori, kanserojen olarak kabul edilen ilk bakteriyel patojendir. İlk enfeksiyon ve kanser oluşumu arasındaki uzun gecikme süresi, geç evredeki tanı ile birleştiğinde 5 yıllık düşük sağ kalım oranı ile sonuçlanır [14, 46]. Daha önce bahsedildiği gibi, *H. pylori*, kanser oluşumuna katkıda bulunan uzun süreli bir inflamatuvar durumu indükleyebilir. CagA-pozitif suşlar, in vitro bir oksidatif stres tepkisini indükleyebilir ve bu suşlar daha çok mide kanseri ile ilişkilidir [14, 47]. In vitro çalışmalar ayrıca oksidatif hasar ve apoptozda bir artış olduğunu göstermiştir [14, 48]. Ayrıca, yapılan çalışmaların sonuçları, DNA hasarı olan bazı hücrelerin apoptoza girme olasılığının daha düşük olduğunu, dolayısıyla bu hücrelerden kanser ortaya çıkma potansiyelini artırdığını göstermiştir [14, 48].

H. pylori enfeksiyonundan kaynaklanan DNA hasarı oksidatif stre- sten kaynaklanabilir. In vitro çalışmalar, *H. pylori* ile enfekte DNA onarım mekanizmaları yetersiz olan hücrelerin daha fazla oksidatif stres ve DNA hasarına maruz kalabileceğini göstermiştir [14, 49]. Bazı kesme onarım mekanizmasında eksiklik olan farelerle yapılan in vivo çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonundan sonra ciddi gastrik lezyonların oluştuğu gösterilmiştir [16,50]. *H. pylori*'nin DNA zincir kırılmalarını indükleme yeteneği, muhtemelen genomik kararsızlığa katkıda bulunur ve kanser oluşumunu kolaylaştırabilir [14, 51]. NO, 8-oksoguanin gli- kosilaz tarafından DNA mutasyonlarının ortadan kaldırılmasını önleyebilir [52]. Çalışma-

lar, H. pylori enfeksiyonundan sonra çift zincirli DNA kırıklarının onarımının bir belirteci olan fosfohiston H2AX' te bir artış olduğunu göstermiştir [14, 52]. Enfeksiyon sırasında baz çıkarma onarma ve uyumsuzluk onarım sistemlerinin inhibisyonu, hücresel dönüşümün gerçekleşmesine neden olur [14]. Rac1, NADPH oksidaz kompleksinin oluşumunu önlemek amacıyla ROS üretimini sınırlar. Bu çok işlevli molekül bozulursa, hem ROS'u kontrol eden geri besleme döngüsü hem de DNA onarımı, H. pylori enfeksiyonunun mide kanserine katkıda bulunabilecek olumsuz etkilerini içeremez [14].

APE1'in DNA hasarından koruyucu etkilerini değerlendirmek için, özellikle in vivo olmak üzere daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü hücrelerin genomik bütünlüğü koruma yeteneği, kanser oluşumunu önlemek için kritik bir öneme sahiptir [14]. H. pylori enfeksiyonu sırasında epitel hücreleri içindeki bir başka hasar kaynağı, spermidin üretme yolundaki bir enzim olan spermin oksidazdır [14, 53]. Bu işlem sırasında, mitokondriyal membranın depolarizasyonu ile sonuçlanan ve böylece kaspaz aracılı apoptozu aktive eden H₂O₂ de üretilir [14, 54]. Çalışmalar, spermin oksidazdaki artışın artan DNA hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, artan apoptoz, mide kanseri oluşumunda neden olabilen lokalize alanda proliferasyonda bir artışa neden olabilir [14, 55].

Dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-β1), diğer hücresel süreçlerin yanı sıra çoğalmayı ve hücre farklılaşmasını düzenlediği bilinen ve bağışıklık cevabın düzenlenmesinde rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. Çalışmalar, gastritin artan TGF-β1 ekspresyonu ile ilişkili olabileceğini ve H. pylori ile enfekte olan mide mukozal biyopsi örneklerinin, enfekte olmayan örneklerle kıyasla daha yüksek TGF-β1 gen ekspresyonuna sahip olduğunu göstermiştir [14, 56]. TGF-β' nin aşırı ekspresyonu, artan bir bağışıklık yanıtı ile ilişkilendirilebilse de, H. pylori enfeksiyonunda yetersiz ekspresyon da zararlıdır. TGF-β baskılandığında, makrofajlardan H₂O₂ salınımını engelleyemez, bu da kontrolsüz bir solution patlaması ile sonuçlanır [14, 57]. Ayrıca, TGF-β, lenfosit aktivasyonunu inhibe eden Foxp3⁺ Treg hücrelerinin indüklenmesini uyarır ve kalıcı H. pylori enfeksiyonunu ve zararlı sonuçlarını destekler [14, 58]. Yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, H. pylori enfeksiyonu tarafından indüklenen TGF-β1' in epitelyal-mezenkimal geçiş yolunun aktivasyonunu ve mide kanseri kök hücrelerinin gelişimini sağladığını göstermiştir [14, 59]. ROS ve TGF-β arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, kanser oluşumuna katkılarının netleştirilmesine yardımcı olacaktır [14].

SONUÇ

Mide kanseri ve serbest radikallerle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmaların çoğunda, midenin H. Pylori' nin oluşturduğu enfeksiyonu yok edememesi nedeniyle kronik inflamasyona yol açtığı ve kronik inflamasyonun bağışıklık hücrelerinden ve mide epitel hücrelerinin içinden kaynaklanan oksidatif strese neden olduğu bunun sonucunda gelişen mide epitel dokusundaki DNA hasarı, apoptoz ve neoplastik dönüşüm araştırılmıştır. Oksidatif stresin mide epitel dokusunu önemli ölçüde hasara uğrattığı, artan reaktif oksijenlerin dokudaki DNA, protein ve lipidlere zarar verdiği ve mide kanserine ne-

den olduğu, mide kanserli hücrelerde antioksidan enzimlerin faaliyetlerinin azaldığı ve herhangi bir antioksidan takviyesinin mide kanserli hastalarda iyileşme sağlayacağı yapılan çalışmalar ve derlemelerle kanıtlanmıştır. *H. pylori* enfeksiyonu, konakçı tarafından kronik bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Bakterileri yok etme girişiminde hücreler tarafından üretilen kronik oksidatif stres, patojeni ortadan kaldırmak için etkili bir araçtan ziyade konakçı için zararlı bir mikro çevre ile sonuçlanır. Bakterileri temizlemek için devam eden konakçı çabaları, yalnızca artan bir kanser oluşumu şansı ile sonuçlanır. Oluşan oksidatif stres sadece DNA hasarına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarının düzgün çalışmasını da engeller. Bu, artan apoptoza ve ardından kanser kök hücrelerinin gelişimi ile birlikte oksidatif stresten kaynaklanan hücre çoğalmasına neden olur. Çalışmakta olan mekanizmaları tam olarak anlamak ve etkili bir mide kanseri önleme veya erken tedavi yöntemi geliştirmek için bu sürecin ve kanser tedavisine yönelik adımların sürekli olarak incelenmesi ve geliştirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Halliwell B. Commentary oxidative stress, nutrition and health. *Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free radical research.* 1996; 25 (1): 57-74.
2. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS letters.* 1991; 281(1-2): 9-19.
3. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *International journal of food science & technology.* 2001; 36 (7): 703-725.
4. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews.* 2002; 82 (1): 47-95.
5. Seaver LC, Imlay JA. Are respiratory enzymes the primary sources of intracellular hydrogen peroxide? *Journal of Biological Chemistry.* 2004; 279 (47): 48742-48750.
6. Timbrell JA. *Principles of Biochemical Toxicology.* 4th.edition. London: Informa Healthcare. 2000.
7. Valko M, Rhodes CJB, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions.* 2006; 160 (1): 1-40.
8. Oral D. İnsan Mide Adenokarsinoma Hücrelerinde *Helicobacter Pylori*'nin Neden Olduğu DNA Çift Sarmal Kırıkları ve Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2019.
9. Baba B. Kanserli Hastalarda Oksidatif Protein Hasarı. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2010.
10. Kohen R, Nyska A. Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology.* 2002; 30 (6): 620-650.
11. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology,* 2020; 94 (3): 651-715.

12. Topal F, Nar M, Gocer H, Kalin P, Kocyigit UM, Gülçin İ, et al. Antioxidant activity of taxifolin: an activity-structure relationship. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2016; 31 (4): 674-683.
13. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. 2015.
14. Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative stress resulting from *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinogenesis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017; 3 (3): 316-322.
15. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American oil chemists' society*. 1998; 75 (2): 199-212.
16. McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans?. *Free Radical Bio-logy and Medicine*. 1999; 26 (7-8): 1034-1053.
17. Feng Z, Hu W, Marnett LJ, Tang MS. Malondialdehyde, a major endogenous lipid peroxidation product, sensitizes human cells to UV-and BPDE-induced killing and mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2006; 601(1-2): 125-136.
18. Davies KJ, Delsignore ME. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary and tertiary structure. *Journal of Biological Chemistry*. 1987; 262 (20): 9908-9913.
19. Dubinina EE, Gavrovskaya SV, Kuzmich EV, Leonova NV, Morozova MG, Kovrugina SV, et al. Oxidative modification of proteins: oxidation of tryptophan and production of dityrosine in purified proteins using Fenton's system. *Biochemistry (Moscow)*. 2002; 67 (3): 343-350.
20. Fiaschi AI, Cerretani D, Micheli L, Roviello F, Pinto E, Giorgi G. Family history and gastric carcinoma: the role of glutathione peroxidase. *Current therapeutic research*. 2000; 61(11): 807-816.
21. Kecek Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. *European journal of internal medicine*. 2009; 20 (4): 403-406.
22. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004; 266 (1): 37-56.
23. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS letters*. 1995; 358 (1): 1-3.
24. Ladeira MS, Bueno RC, Dos Santos BF, Pinto CL, Prado RP, Silveira MG, et al. Relationship among oxidative DNA damage, gastric mucosal density and the relevance of cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori*. *Digestive diseases and sciences*. 2008; 53 (1): 248-255.
25. Hanada K, Yamaoka Y. Genetic battle between *Helicobacter pylori* and humans. The mechanism underlying homologous recombination in bacteria, which can infect human cells. *Microbes and infection*. 2014; 16 (10): 833-839.
26. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 33 (3): 323-336.
27. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4 (3): 181-189.

28. Fu S, Ramanujam KS, Wong A, Fantry GT, Drachenberg CB, James SP, et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology*. 1999; 116 (6): 1319-1329.
29. Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, Asahi M, Haas R, Sasakawa C. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Molecular cell*. 2002; 10 (4): 745-755.
30. Chaturvedi R, Asim M, Piazzuelo MB, Yan F, Barry DP, et al. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage. *Gastroenterology*. 2014; 146 (7): 1739-1751.
31. Nam KT, Oh SY, Ahn B, Kim YB, Jang DD, Yang KH, et al. Decreased *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Gut*. 2004; 53 (9): 1250-1255.
32. Sumimoto H, Miyano K, Takeya R. Molecular composition and regulation of the Nox family NAD (P)H oxidases. *Biochemical and biophysical research commun*. 2005; 338 (1): 677-686.
33. Grasberger H, El-Zaatari M, Dang DT, Merchant JL. Dual oxidases control release of hydrogen peroxide by the gastric epithelium to prevent *Helicobacter felis* infection and inflammation in mice. *Gastroenterology*. 2013; 145 (5): 1045-1054.
34. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell host & microbe*. 2012; 12 (6): 764-777.
35. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. CagA protein of *Helicobacter pylori*: a hijacker of gastric epithelial cell signaling. *Biochemical pharmacology*, 2007; 73 (11): 1697-1702.
36. O'Hara AM, Bhattacharyya A, Bai J, Mifflin RC, Ernst PB, Mitra S, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α -induced IL-8 expression in gastric epithelial cells: role of reactive oxygen species and AP endonuclease-1/redox factor (Ref)-1. *Cytokine*. 2009; 46 (3): 359-369.
37. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterology*, 2016; 150 (1): 64-78.
38. Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, et al. Vacuolating cytotoxin in *Helicobacter pylori* water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca²⁺ influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF- κ B activation. *Infection and immunity*. 2007; 75 (7): 3373-3381.
39. Wang G, Hong Y, Olczak A, Maier SE, Maier RJ. Dual roles of *Helicobacter pylori* NapA in inducing and combating oxidative stress. *Infection and immunity*. 2006; 74 (12): 6839-6846.
40. Shahi H, Reisi S, Bahreini R, Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. Association between *Helicobacter pylori* cagA, babA2 virulence factors and gastric mucosal interleukin-33 mRNA expression and clinical outcomes in dyspeptic patients. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2015; 4 (4): 227.
41. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108 (36): 14944-14949.
42. Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, Bergström J, Borén T, Danielsson D, et al. The sialic acid binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280 (15): 15390-15397.

43. Gong M, Ling SSM, Lui SY, Yeoh KG, Ho B. Helicobacter pylori γ -glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2010; 139 (2): 564-573.
44. Bussi re FI, Chaturvedi R, Cheng Y, Gobert AP, Asim M, Blumberg DR, et al. Spermine causes loss of innate immune response to Helicobacter pylori by inhibition of inducible nitric-oxide synthase translation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280 (4): 2409-2412.
45. Benaissa M, Babin P, Quellard N, Pezennec L, Cenatiempo Y, Fauch re JL. Changes in Helicobacter pylori ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infection and immunity*. 1996; 64 (6): 2331-2335.
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. International Agency for Research on Cancer. 2013.
47. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer research*. 1995; 55 (10): 2111-2115.
48. Chaturvedi R, Asim M, Romero-Gallo J, Barry DP, Hoge S, De Sablet T, et al. Spermine oxidase mediates the gastric cancer risk associated with Helicobacter pylori CagA. *Gastroenterology*. 2011; 141(5): 1696-1708.
49. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgleish GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007; 446 (7132): 153-158.
50. Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee CW, Pang B, Borenshtein D, et al. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118 (7): 2516-2525.
51. Koepfel M, Garcia-Alcalde F, Glowinski F, Schlaermann P, Meyer TF. Helicobacter pylori infection causes characteristic DNA damage patterns in human cells. *Cell reports*. 2015; 11 (11): 1703-1713.
52. Kidane D, Murphy DL, Sweasy JB. Accumulation of abasic sites induces genomic instability in normal human gastric epithelial cells during Helicobacter pylori infection. *Oncogenesis*. 2014; 3 (11): e128-e128.
53. Hardbower DM, de Sablet T, Chaturvedi R, Wilson, K. T. Chronic inflammation and oxidative stress: the smoking gun for Helicobacter pylori-induced gastric cancer?. *Gut microbes*. 2013; 4 (6): 475-481.
54. Chaturvedi R, Cheng Y, Asim M, Bussi re FI, Xu H, Gobert AP, et al. Induction of polyamine oxidase 1 by Helicobacter pylori causes macrophage apoptosis by hydrogen peroxide release and mitochondrial membrane depolarization. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279 (38): 40161-40173.
55. Chaturvedi R, de Sablet T, Peek Jr RM, Wilson KT. Spermine oxidase, a polyamine catabolic enzyme that links Helicobacter pylori CagA and gastric cancer risk. *Gut microbes*, 2012; 3 (1): 48-56.
56. Lindholm C, Quiding-Jarbrink M, Lonroth H, Hamlet A, Svennerholm AM. Local cytokine response in Helicobacter pylori-infected subjects. *Infection and immunity*. 1998; 66 (12): 5964-5971.

57. Jo Y, Han SU, Kim YJ, Kim JH, Kim ST, Kim SJ, et al. Suppressed gastric mucosal TGF- β 1 increases susceptibility to *H. pylori*-induced gastric inflammation and ulceration: a stupid host defense response. *Gut and Liver*. 2010; 4 (1): 43-50.
58. Raitala A, Karjalainen J, Oja SS, Kosunen TU, Hurme M. Helicobacter pylori-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in vivo is regulated by TGF β 1 and CTLA4 polymorphisms. *Molecular immunology*. 2007; 44 (5): 1011-1014.
59. Choi YJ, Kim N, Chang H, Lee HS, Park SM, Park JH, et al. Helicobacter pylori-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells. *Carcinogenesis*. 2015; 36 (5): 553-563.

MİDE KANSERİ ETYOLOJİSİNDE DİYET VE YAŞAM TARZI

Diet and Lifestyle in Etiology of Stomach Cancer

Mahir Arslan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID ID: 0000-0003-3441-0967

ÖZET

Coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, global kanser insidansı verilerine göre mide kanseri tüm kanser türleri arasında beşinci sıradadır. Erkeklerde insidansı en yüksek ilk dört kanser türünden biri olan mide kanseri, GLOBOCAN 2020 verilerine göre yılda yarım milyondan fazla insanın ölümüne nedene olmuştur. Multifaktöriyel ve heterojen bir malignite olan mide kanserinin etyolojisinde çevresel ve genetik faktörler olmak üzere birçok risk faktörü yer almaktadır. Bunlar arasında genetik faktörler, Helikobakter pylori (H.pylori) enfeksiyonu, diyetle ilgili faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler mide kanserinin gelişimi ile yakından ilişkilidir. Mide kanserini önleme ve hastalık riskini azaltmaya yönelik primer yaklaşımlar arasında özellikle; tuz, tuzlu besinler, endojen ve ya ekzojen nitrit/nitrat alımı, meyve ve sebze tüketimi, diyetle alınan yağ ve hayvansal protein alımı, sigara ve alkol tüketimi gibi alışkanlıklar, fiziksel aktivite düzeyi ve obezite gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin elemine edilmesi öne çıkmaktadır. Bu bölümde mide kanseri etyolojisinde rol alan diyet ve yaşam tarzı ile ilgili bazı çevresel faktörler incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyet; Mide kanseri; Risk faktörleri; Yaşam tarzı

ABSTRACT

Although it varies according to geographical regions, gastric cancer ranks fifth among all cancer types according to global cancer incidence data. Gastric cancer, one of the top four cancer types with the highest incidence in men, has caused the death of more than half a million people annually, according to GLOBOCAN 2020 data. There are many risk factors, including environmental and genetic factors, in the etiology of gastric cancer, which is a multifactorial and heterogeneous malignancy. Among them, genetic factors, Helicobacter pylori (H. pylori) infection, dietary factors and lifestyle factors are closely related to the development of gastric cancer. Among the primary approaches to prevent gastric cancer and reduce the risk of disease, especially; Elimination of modifiable risk factors such as salt, salty foods, endogenous or exogenous nitrite/nitrate intake, fruit and vegetable consumption, dietary fat and animal protein intake, habits such as smoking and alcohol consumption, physical activity level and obesity come to the fore. In this section,

some environmental factors related to diet and lifestyle that play a role in the etiology of gastric cancer are examined.

Keywords: Diet; Lifestyle; Risk factors; Stomach cancer

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ortalarında dünya çapında en yaygın görülen kanser türü olarak tanımlanan mide kanseri, hastalığın insidansının coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermesi ve birçok ülkede önemli ölçüde azalmasına rağmen, dünyadaki en yaygın kanser türlerinden biri olmaya devam etmektedir [1]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN) verilerine göre 2020 yılında insidansı en yüksek 5. kanser türü olan mide kanseri, kansere bağlı mortalite oranında ise 4. sırada yer almaktadır [2]. Bununla birlikte, önümüzdeki yirmi yıl içerisinde; mide kanseri insidansının % 66.3 oranında, mortalitesinin ise %70,5 oranında artış göstereceği tahmin edilmektedir [3].

Heterojen bir malignite olarak tanımlanan mide kanserinin oluşumunda birçok faktör rol oynamaktadır [4]. Epidemiyolojik veriler; sigara, tuz alımı, diyet, çevre ve genetik faktörler gibi çevresel faktörlerin ve yetersiz miktarda antioksidan içeren diyetin mide kanseri patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir [5]. Diyet, yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi değiştirilebilir faktörlerin bazıları mide kanseri riski üzerinde sinerjik etkilere sahipken, bir kısmı mide kanseri insidansı üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir [6,7]. Bu bölümde mide kanseri etyolojisinde rol oynayan diyet ve yaşam tarzı ile ilgili öne çıkan bazı faktörler ele alınacaktır (Tablo 1).

Tablo 1. Mide Kanserinde Diyet ve Yaşam Tarzı ile İlgili Bazı Risk Faktörleri

Diyetle ilgili Faktörler	Yaşam Tarzı ile İlgili Faktörler
Tuz	Sigara
Tuzlu besinler	Alkol Tüketimi
Nitrit, Nitrat ve N-Nitrozo Bileşikleri	Fiziksel Aktivite
Düşük Meyve Tüketimi	Fazla Kiloluluk
Düşük Sebze Tüketimi	Obezite
Yağ	
Hayvansal Protein	

Diyetle İlgili Faktörler

Tuz ve Tuzlu Besinler

Yirminci yüzyılın ortalarında ilk kez tuzun mide kanseri için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir [8]. Etiyolojik, vaka kontrol ve kohort çalışmaları, tuz alımının mide kanseri riskini artırdığını göstermiştir [9-11]. Deneysel çalışmalarda da tuz tüketiminin gastrite yol açtığı ve N-metil N-nitro N-nitrozoguanidin (MNNG) gibi bilinen gastrik karsinojenlerin etkisini arttırdığı belirlenmiştir [12]. Dünya Kanser Araştırma Fonu /Amerikan Kanser Araştırmaları

Enstitüsü (World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research) tarafından 2018 yılında yayınlanan raporda; tuzlanarak saklanan ve yüksek miktarda tuz içeren yiyecek tüketimi mide kanseri riskini arttıran olası faktörler olarak sınıflandırılmıştır [13]. Yapılan meta analizde, mide kanseri ile tuz tüketimi arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Geniş çaplı (24 ülke, 5756 katılımcı) bir ekolojik çalışmada da medyan üriner sodyum düzeyleri ile mide kanseri mortalite oranı arasında güçlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir [14,15].

Tuz tüketiminin mide kanseri riskini arttırması ile ilgili etki mekanizmaları net olarak belirlenemese de bazı muhtemel mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Tuz tüketimi ve Helikobakter pilori (H.pylori) enfeksiyonunun; CagA (H. pylori geni) ekspresyonunda artış, mukus viskozitesinde değişiklikler, epitel hasarında ve inflamatuvar yanıtlarda artış, hipergastrinemi ve sonuç olarak parietal hücre kaybı gibi sinerjetik etkilerinin olabileceği öngörülmektedir. Tuz tüketimi ve mide kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek miktarda tuz tüketiminin; H. pylori ile enfekte bireylerde mide kanseri riskini arttırdığı, H. pylori ile birlikte peptik ülser ve mide kanseri gelişiminde kümülatif bir etkiye sahip olduğu, H. pylori ile enfekte bireylerde gastrit oranını ve gastrik epitelyal hücre proliferasyonunu arttırdığı ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini arttırdığı rapor edilmiştir [16-20].

Bir başka olası mekanizma, tuzun mide epitelini doğrudan etkilemesi ve malign transformasyon eşliğini düşürmesidir. Tuzun mide mukozasına zarar vererek kanserojen maddelerin mide dokusuna girişini kolaylaştırdığı tahmin edilmektedir [20].

Hayvan modellerinde de yüksek düzeyde sodyum klorürün mide mukozasına ve mukozal bariyere zarar verdiği, hücre ölümüne neden olduğu ve rejeneratif hücre proliferasyonunu indüklediği, sonuç olarak da inflamasyona, diffüz erozyon ve dejenerasyon gibi yaranmalara neden olduğu gösterilmiştir [21].

Nitrit, Nitrat ve N-nitrozo Bileşikleri

N-nitroso bileşikleri, grup 2A karsinojenler olarak sınıflandırılan N-nitrosodimetilamin ve N-nitrosodietilamin dahil olmak üzere hayvan karsinojenleri olarak bilinmektedir. Hayvanlarda mide ve diğer organlar için kanserojen olduklarına dair kapsamlı kanıtlar vardır [22].

İnsanların maruz kaldıkları başlıca nitrozamin kaynakları; diyetle alınan ekzojen nitrozaminler, nitrit ve nitratlardan türetilen endojen nitrozaminler olarak sınıflandırılabilir [23]. Ekzojen nitrozaminler genel olarak nitritle kürlenmiş et, balık ve diğer gıdalarda, tütülenmiş, salamura edilmiş ve tuzlanarak saklanan gıdalarda ve alkollü içeceklerde (bira ve viski) bulunur [24]. Doğal bir bileşik olan ve sebzelerde ve içme suyunda bulunan nitrat, peynir ve tütülenmiş ette gıda katkı maddesi olarak kullanılır. N-nitrozo bileşikleri ayrıca tütün ürünlerinde, ilaçlarda ve endüstriyel malzemelerde de bulunur [25].

Nitrit, nitrat ve nitrozamin alımı ile mide kanseri riskini inceleyen az sayıdaki prospektif kohort çalışmada birbiri ile tutarlı sonuçlara varılamamıştır. Hollanda Kohort Çalışmasında, nitrat alımı mide kanseri riski ile ilişkilendirilirken, nitrit alımı ile mide kanseri riski ara-

sında anlamlı olmayan ancak pozitif bir ilişki bulunmuştur [23]. Bir diğer kohort çalışmada ise nitrat, nitrit veya N-nitrosodimetilamin alımları ve mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır. Geniş kapsamlı bir meta analiz çalışmasında ise yüksek veya orta düzeyde nitrit alımı, artan mide kanseri riski ile ilişkilendirilirken, yüksek veya orta düzeyde nitrat alımının mide kanserine karşı koruyucu bir etki sağladı sonucuna varılmıştır [26].

Düşük meyve ve sebze tüketimi

Dünya Kanser Araştırma Fonu /Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research) 'nün 2007 tarihli raporunda özellikle allium sebzeleri (sarımsak, yeşil soğan, soğan, frenk soğanı ve pırasa vb) olmak üzere nişastalı olmayan sebze ve meyvelerin mide kanserine karşı koruyucu olabileceği belirtilmiş ve 50 g/gün allium sebzesi tüketimi önerilmiştir [27]. Daha sonra yapılan bir meta analizde de 50 g/gün allium sebzesi tüketiminin mide kanseri riskini %23 azaltabileceği rapor edilmiştir [28]. Meyve ve sebzeler, ksenobiyotik metabolizmada rol alan enzimleri modüle ederek karsinogenezi engelleyebilen C vitamini, folat, karotenoidler ve fitokimyasallar açısından zengin kaynaklar olduğundan böyle bir ilişkinin mümkün olabileceği öngörülmektedir [29]. Ancak son yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar dikkat çekmektedir. Geniş çaplı kohort bir çalışmada meyve sebze tüketimi ile mide kanseri arasında bir ilişki belirlenememişken bir diğer çalışmada mide kanseri insidansı ile negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir[30,31]. Uzakdoğu'da yapılan bir başka çalışmada ise mide kanseri ile ilişkili mortalite ile meyve tüketimi arasında negatif bir ilişki bulunurken sebze tüketimi ile mortalite oranı arasında herhangi bir ilişki belirlenememiştir [32].

Yağlar ve Hayvansal Protein

Günlük diyetle alınan yağların, hormon reseptör yanıtını modifiye eden tümör hücrelerini değiştirerek veya araşidonik asit oluşumunu ve ardından tümör büyümesini destekleyen prostaglandinlerin oluşumunu hızlandırarak kansere neden olabileceği belirtilmektedir. Hayvansal yağ mide kanseri açısından risk faktörü olarak görülmekle birlikte bazı çalışmalar bu durumu doğrularken bazı çalışmalarda hayvansal yağ ile mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır [5]. Diyetle alınan yağ ve mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi ele alan bir meta analizde, toplam yağ tüketimi ile mide kanseri arasında muhtemel bir ilişki olabileceği, doymuş yağ tüketiminin mide kanseri riskini arttırdığı, çoklu doymamış yağ asitleri ve bitkisel yağlar ve mide kanseri riski arasında negatif bir ilişki olduğu, tekli doymamış yağ asitleri ve mide kanseri riski arasında ise bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bununla beraber verilerin kardiy ve nonkardiy alt gruplarındaki analizlerinde tutarlılık olmadığından bu sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır [30].

Yapılan çalışmalarda, günümüzde et ve et ürünleri tüketiminin artış gösterdiği, bununla birlikte et ve işlenmiş et ürünlerinin aşırı tüketiminin mide kanseri nedenleri arasında sayılabileceği belirtilmektedir [33,34]. Kırmızı et, midede nitroz bileşiklerine dönüşen aminler açısından zengindir. Ayrıca, etlerin pişirilmesi esnasında ortaya çıkan polisiklik aromatik

hidrokarbonların karsinojenik potansiyeli çok yüksektir [35]. Sosis, salam, jambon, hamburger gibi işlenmiş et ürünleri karsinojenizde önemli bir role sahip olduğu varsayılan N-nitroz bileşikler çok miktarda içermektedir. Bu sebeple, işlenmiş et ürünlerinin fazla tüketiminin mide kanseri riskini arttırabileceği belirtilmektedir [36]. Fazla et ve et ürünleri tüketimi özellikle h.pylori ile enfekte hastalarda non kardiyal mide kanseri riskini arttırabileceği ve on yıllık risk oranında % 0,3'lük bir artışa yol açabileceği tespit edilmiştir [37]. Ayrıca et ve et ürünleri, önemli karsinojenler olan endojen nitrozaminler ve serbest radikallerin oluşumunda rolü olan hem demir açısından da zengindir. Yapılan çalışmalarda C vitamini alımı düşük olan ve yüksek miktarda hem demir tüketen bireylerde mide kanseri riskinin % 20 oranında artış gösterdiği rapor edilmiştir [38].

Balık, antikanserojen ve antiinflamatuvar etkisi olan n-3 yağ asitlerinden zengin ve popüler bir besindir. Yapılan bir çalışmada taze balık tüketiminin azalmış mide kanseri ile ilişkili olduğu rapor edilmiş ancak geniş kapsamlı bir meta analiz çalışmasında yüksek miktarda taze balık tüketiminin mide kanserinden koruyucu etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, tuzlanmış veya tütsülenmiş balık tüketiminin ise mide kanseri riskini arttırabileceği ifade edilmiştir [39].

Sigara ve Alkol Kullanımı

Mide dokusunda maligniteyi arttıran ve geri dönüşümsüz etkileri olan sigara, mide kanserinin nedenlerinden biri olarak gösterilmekte olup bu durum hastalığın alt türlerine spesifik olarak değişiklik göstermemektedir [40]. Aktif sigara kullanıcıları ve sigarayı bırakmış kişilerde mide kanseri riskinin hiç sigara içmeyenlere kıyasla mide 1,5-2,5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Risk artışı tüketim miktarına göre değişkenlik göstermekte olup erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir [13]. Bununla birlikte oral tütün kullanımı, nargile veya afyon kullanımı gibi tütün kullanımının diğer türlerinin de mide kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir [41].

Alkol kullanımının mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiş ancak tüketilen alkol miktarının mide kanseri riskine etkisi hala tartışmalıdır. Bir meta analiz çalışmasında alkol tüketiminin mide kanseri riskini arttırabileceği (OR=1,39) belirtilirken bir diğer meta analizde orta düzey alkol tüketimini ile mide kanseri riskini arttırmadığı bildirilmiştir [42,43]. Bununla beraber yüksek miktarda alkol tüketimi (> 50g/gün) ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur [44]. Ayrıca, Norveç Kohort Çalışmasında, yüksek miktarda sigara (>20/kez) ve alkol (>5 kez/14 gün) tüketiminin hiç sigara içmeyen ve alkol tüketmeyen bireylere kıyasla nonkardiyal mide kanseri riskini 4,9 kat arttırdığı rapor edilmiştir [45]. Alkolün kanserojen etkisinin, bileşimindeki etanolün ve bir alkol metaboliti olan asetaldehitin lokal toksik etkisine bağlı olabileceği öngörülmektedir [46].

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, mide kanseri gelişimi için koruyucu bir faktör gibi görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir prospektif kohort çalışmada, fiziksel aktivitenin mide kanseri

riskinde yaklaşık %30'luk bir azalma sağlayabileceğini gösterilmiştir [47]. Yaklaşık 8000 mide kanseri vakasını içeren 4 vaka kontrol çalışması ve 7 prospektif kohort çalışmayı ele alan bir meta analizde, düzenli fiziksel aktivitenin (haftada 150 dakika orta yoğunlukta aerobik veya 75 dakika ağır fiziksel aktivite veya her ikisinin eşdeğer bir kombinasyonu) mide kanseri açısından orta düzey bir koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir [48]. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, hücre döngüsünde preneoplastik değişiklikleri destekleyebilen insülin benzeri büyüme faktörü ve leptinin dolaşımdaki azalmış seviyelerine bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Fiziksel aktivite aynı zamanda vücut ağırlığı kaybı ve vücut ağırlığını korumaya yönelik yaşam tarzı müdahalelerinin önemli bir bileşenidir [49].

Fazla Kiloluluk ve Obezite

Hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olma ve obezite, çeşitli kanser türlerinin insidansının artmasıyla ilgili endişelere neden olmaktadır [50]. Abdominal yağ birikimi, özofagus kanseri ve kardiyal mide kanseri için risk faktörü olan gastro-özofajial reflü hastalığı (GÖRH) ile doğrudan ilişkilidir [47]. Ayrıca, yağ dokusu metabolik olarak aktif olup birçok bileşenin sentezinden sorumludur. İnsülin benzeri büyüme hormonu ve leptin gibi yağ dokusu tarafından sentezlenen bu metabolitler, hücre döngüsünde proliferatif değişikliklerin indüklenmesi, hücre apoptozisinin azalması ve proneoplastik hücrel değişikliklerin indüklenmesi yoluyla malignitelerle ilişkilendirilmiştir [49]. Bir meta analizde obez ve aşırı kilolu bireylerde mide kanseri riskinde %55 oranında bir artış olduğu gösterilmiştir [51]. Obezitenin mide kanseri alt türleri açısından daha çok kardiyal mide kanseri ile ilişki olabileceği belirtilmektedir [48,50,52]. Dünya Kanser Araştırma Fonu /Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü (World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research) tarafından 2018 yılında revize edilen raporda; beden kütle indeksindeki her 5 kg/m²'lik artışın kardiyal mide kanseri riskini %23 oranında arttırdığı ifade edilirken non kardiyal mide kanseri riski ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir [13].

SONUÇ

İlk kapsamlı epidemiyolojik verilerin raporlandığı 1960'lı yıllarda kansere bağlı mortalite oranında ilk sıralarda yer alan mide kanseri, günümüzde görülme sıklığı azalma trendinde olsa da global insidans ve mortalite açısından hala öne çıkan majör bir halk sağlığı problemidir. Kompleks bir hastalık olmakla birlikte mide kanseri etyolojisinde risk faktörü olarak tanımlanan diyet ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörler modifiye edilebilir olmaları sebebiyle hastalığın önlenmesine yönelik küresel ve bölgesel stratejilerinde öne çıkan hedef basamaklar olmuşlardır.

Yukarıda ele alınan çalışmalar doğrultusunda;

- Tuz ve turşu, konserve ve salamura besinler, işlenmiş et ürünleri gibi tuz eklenerek üretilen veya muhafaza edilen besinlerin tüketiminin azaltılmasının, hem mide dokusuna direkt etkisi hem de H.pylori enfeksiyonu ile sinerjik etkisi açısından mide kanseri riskini düşürebileceği,

- Kürlenmiş et, balık ve diğer gıdalar, alkollü içecekler (bira, viski vb.), tütülenmiş, salamura edilmiş ve tuzlanarak saklanan gıdalar gibi besinlerin tüketiminin azaltılması mide kanseri gelişiminde bir diğer risk faktörü olan nitrit, nitrat ve N-Nitrozo bileşikler maruziyeti açısından önemli olduğu,
- C vitamini, folat, karotenoidler ve fitokimyasallar gibi karsinogenez üzerinde inhibitör etkileri olan fitokimyasallardan zengin sebze ve meyve tüketiminin artırılmasının mide kanserinden korunmada faydalı olabileceği,
- Diyetle alınan yağlardan doymuş yağ asitlerinin tüketiminin mide kanseri riskini artırmayacağı,
- Çoklu doymamış yağ asitlerinin ve bitkisel yağların tüketiminin mide kanseri açısından koruyucu etkisinin olabileceği,
- Besin bileşimindeki aminler, N-nitroz bileşikler ve pişirme ile ortaya çıkan polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi karsinojenik ögeler dolayısıyla fazla kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin mide kanseri riskini arttırmayacağı,
- Zengin n-3 yağ asitleri içeriği ile taze balık tüketiminin mide kanseri riskini azaltılabileceği,
- Geri dönüşümsüz ve maligniteyi artırıcı etkileri ile sigara ve diğer tütün ürünlerinin ve bileşimdeki etanol ve asetaldehitin toksik etkileri nedeniyle alkol tüketiminin mide kanseri riskini arttırdığı ve bu konuda yapılacak yaşam tarzı modifikasyonlarının mide kanserini önlenmesinde etkili olabileceği,
- Obezite, fazla kiloluluk, abdominal yağ oranı ve sedanter bir yaşam şeklinin mide kanserini riskini arttırabileceği dolayısıyla fiziksel aktivite düzeyinde artış ve yeterli ve dengeli bir diyet planlaması doğrultusunda sağlanacak kilo kaybının mide kanserinden korunmada etkili olabileceği sonuçlarına varılabilir.

Bununla birlikte, literatürdeki verilerin kısıtlı olması ve birbiri ile çelişkili sonuçların varlığından dolayı daha kesin ve net kanılara varabilmek için mide kanseri etyolojinde diyet faktörleri ve yaşam tarzının etkilerine yönelik daha geniş kapsamlı ve spesifik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Soerjomataram I, Bray F. Global trends in cancer incidence and mortality. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 23-33.
2. GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets 2020 [04.05.2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
3. GLOBOCAN. Cancer Tomorrow 2020 [05.05.2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>.
4. Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. Archives of Iranian medicine. 2014; 17(7): 514-20.

5. Vahid F, Davoodi SH. Nutritional Factors Involved in the Etiology of Gastric Cancer: A Systematic Review. *Nutrition and Cancer*. 2021; 73 (3): 376-90.
6. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008; 25 (9): 2097-116.
7. Vahid F, Shivappa N, Faghfoori Z, Khodabakhshi A, Zayeri F, Hebert JR, et al. Validation of a dietary inflammatory index (DII) and association with risk of gastric cancer: a case-control study. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2018; 19 (6): 1471.
8. Lee YY, Derakhshan MHJAolm. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Archives of Iranian Medicine*. 2013; 16 (6): 0-.
9. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2015; 51(18): 2820-32.
10. Kalan Farmanfarma K, Mahdavifar N, Hassanipour S, Salehiniya H. Epidemiologic Study of Gastric Cancer in Iran: A Systematic Review. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2020; 13: 511-42. Epub 2020/11/13.
11. Yusefi A, Lankarani K, Bastani P, Radin Manesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2018; 19: 591-603.
12. Umesawa M, Iso H, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A. Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study. *Journal of Epidemiology*. 2016; 26 (2): 92-7.
13. World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer 2016. Revised 2018. Washington DC: AICR; 2018. p.14-41.
14. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo PJCn. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clinical Nutrition*2012; 31(4): 489-98.
15. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer*. 2015; 51(18): 2820-32.
16. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *International journal of cancer*. 2006; 119 (1): 196-201.
17. Gamboa-Dominguez A, Ubbelohde T, Saqui-Salces M, Romano-Mazzoti L, Cervantes M, Dominguez-Fonseca C, et al. Salt and stress synergize H. pylori-induced gastric lesions, cell proliferation, and p21 expression in Mongolian gerbils. *Digestive diseases and sciences*. 2007; 52(6): 1517.
18. Luther J, Owyang SY, Takeuchi T, Cole TS, Zhang M, Liu M, et al. Helicobacter pylori DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis. *Gut*. 2011; 60 (11): 1479-86.
19. Zhang X-Y, Zhang P-Y, Aboul-Soud MAJOL. From inflammation to gastric cancer: Role of Helicobacter pylori. *Oncology letters*. 2017; 13 (2): 543-8.
20. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet NJBjoc. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *British journal of cancer*. 2011; 104 (1): 198-207.
21. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016; 3(1): 25-36.

22. You N-CY, Zhang Z-F. Gastric Cancer. In: Heber D, editor. *Nutritional Oncology*. 2th ed. USA: Academic Press; 2006. p. 437-47.
23. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endo-genous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 97(1): 135-46.
24. Song P, Wu L, Guan WJN. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*. 2015; 7(12): 9872-95.
25. Berretta M. The role of diet in gastric cancer: Still an open question. *Frontiers in Bioscience*. 2012; 17: 1640. doi: 10.2741/4009.
26. Zhang F-X, Miao Y, Ruan J-G, Meng S-P, Dong J-D, Yin H, et al. Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 1788-99.
27. World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC: AICR; 2007. p.265-270.
28. Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011; 141(1): 80-9.
29. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(5): 700-13.
30. Han J, Jiang Y, Liu X, Meng Q, Xi Q, Zhuang Q, et al. Dietary fat intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138580.
31. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *International journal of cancer*. 2012; 131(12): 2910-9.
32. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer causes & control: CCC*. 2011; 22(11): 1497-502.
33. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean population: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(19): 8509-19.
34. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee J-K, Keum N, et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose-response meta-analysis. *Nutrients*. 2019; 11(4): 826.
35. Zamani N, Hajifaraji M, Malekshah AF-t, Keshtkar AA, Esmailzadeh A, Malekzadeh RJAoIm. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Archives of Iranian medicine*. 2013; 16(6): 0-.
36. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014; 140(6): 979-92.
37. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, et al. Meat Intake and Risk of Stomach and Esophageal Adenocarcinoma Within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(5): 345-54.

38. Cook MB, Kamangar F, Weinstein SJ, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, et al. Iron in relation to gastric cancer in the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers*. 2012; 21(11): 2033-42.
39. Yoo JY, Cho HJ, Moon S, Choi J, Lee S, Ahn C, et al. Pickled Vegetable and Salted Fish Intake and the Risk of Gastric Cancer: Two Prospective Cohort Studies and a Meta-Analysis. *Cancers*. 2020; 12(4): 996.
40. Li W-Y, Han Y, Xu H-M, Wang Z-N, Xu Y-Y, Song Y-X, et al. Smoking status and subsequent gastric cancer risk in men compared with women: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 377. doi: 10.1186/s12885-019-5601-9.
41. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroen-terol*. 2019; 14(1): 26-38.
42. Ma K, Baloch Z, He T-T, Xia XJMsmimjoe, research c. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017; 23: 238.
43. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *J Annals of oncology*. 2012; 23(1): 28-36.
44. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British journal of cancer*. 2015; 112(3): 580-93.
45. He Z, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017; 8(48): 84459-72.
46. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020; 35(9): 1495-502.
47. Kunzmann AT, Mallon KP, Hunter RF, Cardwell CR, McMenamin Ú C, Spence AD, et al. Physical activity, seden-tary behaviour and risk of oesophago-gastric cancer: A prospective cohort study within UK Biobank. *United European gastroenterology journal*. 2018; 6(8): 1144-54.
48. Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI, Ibrahim NA. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *British journal of sports medicine*. 2015; 49(4): 224-9.
49. Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastro-intestinal neoplasia. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): 357-73.
50. Sanikini H, Muller DC, Chadeau-Hyam M, Murphy N, Gunter MJ, Cross AJ. Anthropometry, body fat composition and reproductive factors and risk of oesophageal and gastric cancer by subtype and subsite in the UK Biobank cohort. *PLoS ONE*. 2020; 15(10): e0240413.
51. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*. 2009; 45(16): 2867-73.
52. Liu A-R, He Q-S, Wu W-H, Du J-L, Kuo Z-C, Xia B, et al. Body composition and risk of gastric cancer: A popula-tion-based prospective cohort study. *Cancer Med*. 2021; 10(6): 2164-74.

MİDE KANSERİ VE ENFLAMASYON

Gastric Cancer And Inflammation

Mehmet Emin Şentürk,

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0003-2740-9618*

Şeyma Taştemur

*Sivas Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
ORCID ID: 0000-0002-9013-6395*

ÖZET

Bilindiği gibi kanser insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu artış aynı zamanda kanserin etiolojisi ve patogenezini anlamaya yönelik çalışmaların da artmasına neden olmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıkların yanı sıra kanserin patogenezinde enflamasyon önemli bir yere sahiptir. Burada enflamasyon ile kastedilen, kronik ve kalıcı bir iltihaplanmadır. Kronik enflamasyon birçok intrinsik ve ekstrinsik yolla maligniteye neden olabilir. Oksidatif strese bağlı hücre hasarı en iyi bilinen mekanizmalardan biridir. En sık görülen kanser türlerinden biri olan mide kanseri için de durum farklı değildir. *Helicobacter Pylori* (HP), otoimmün gastrit, aşırı tuz tüketimi, diyetle alına nitritler ve obezite, doğrudan ve dolaylı olarak kronik enflamasyona neden olarak mide kanseri gelişimine katkıda bulunur.

Birçoğu önlenebilir olan kronik enflamasyona yatkınlık oluşturan faktörleri anlamak, mide kanseri insidansını azaltabilir. Bu derleme, kronik enflamasyon ve kanser arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymayı ve hastalık ortaya çıkmadan enflamatuar süreçlerin tersine çevrilmesinin mide kanseri insidansında bir azalma ile ilişkili olacağını vurgulamayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aşırı tuz tüketimi, Enflamasyon, *Helicobacter pylori*, Mide kanseri, Obezite

ABSTARCT

As it is known, the incidence of cancer is increasing all over the world. This increase also leads to an increase in studies aiming to understand the etiology and pathogenesis of cancer. Inflammation has a major place in the pathogenesis of cancer as well as various chronic diseases such as infectious diseases and autoimmune diseases. What is meant by inflammation here is a chronic and persistent inflammation. Chronic inflam-

mation can cause malignancy via many intrinsic and extrinsic pathways. Cell damage due to oxidative stress is one of the best known mechanisms. This is not different for gastric cancer, which is one of the most common types of cancer. Helicobacter pylori (HP), autoimmune gastritis, excessive salt consumption, dietary nitrites and obesity contribute to the development of gastric cancer by directly and indirectly causing chronic inflammation.

Understanding the factors that predispose to chronic inflammation, many of which are preventable, may reduce the incidence of gastric cancer. This review aims to clearly demonstrate the relationship between chronic inflammation and cancer and to emphasize that reversal of inflammatory processes before disease occurs will be associated with a decrease in incidence of gastric cancer.

Keywords: Excessive salt consumption; Gastric cancer; Helicobacter pylori; Inflammation; Obesity

GİRİŞ

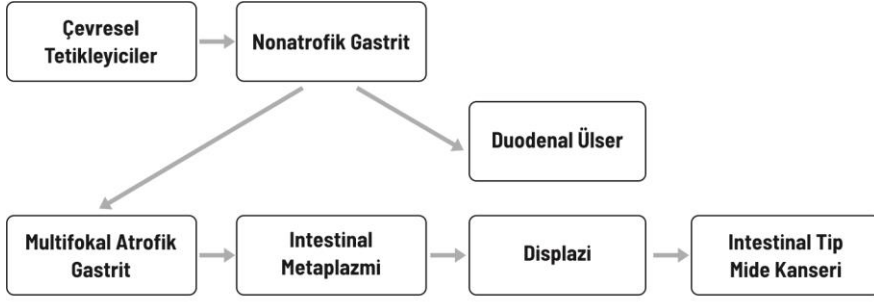
19.yüzyılda Rudolf Virchow gözlemlediği tümörler içindeki lökositlerin varlığı ile kanser ve enflamasyon arasındaki bağlantının ilk bulgularını elde etmiştir. Virchow, çeşitli iritasyonların, doku hasarı ve enflamasyon ile beraber hücre proliferasyonunu arttırdığı bilgisinden yola çıkarak kronik enflamasyon ve kanser arasındaki ilişkiye dikkati çekmiştir [1].

Gastrik adenokarsinomların Lauren sınıflamasına göre intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki ana tipi vardır. Bunların dışında tanımlanamamış tip daha sonra ayrı bir grup olarak bu sınıflamaya eklenmiştir [2].

Diffüz gastrik adenokarsinom kötü diferansiye fenotipi ile bilinmektedir. Transmembran hücre adezyon reseptörü E-cadherin gen mutasyonu sonucu hücre yapışmasının, polaritenin ve hücre iskeletinin düzensizliği sonucu glandüler yapı tamamen bozulur [3]. Diffüz mide kanserinde tetikleyici histopatolojik basamaklar tam anlaşılmış olmasa da patogeneze hâkim etkenin genetik olduğu bilinmektedir. Ancak intestinal tip mide kanseri için durum farklıdır. Enflamasyon ile ilişkisinden bahsedilecek olan kanser tipi de patogenezinde kronik enflamasyonun merkezde olduğu iyi diferansiye tip olan intestinal gastrik adenokarsinomdur.

20. yüzyıl başlarından itibaren dünyada çeşitli coğrafyalarda patoloğlar tarafından gastrik intestinal metaplazi- kanser bağlantısı açısından yapılan çalışmalar Correa ve ark.nın 1975 yılında bir gastrik karsinogenez modeli öne sürmelerine zemin oluşturmuştur. Bu modelin Correa kaskadı olarak anılacak güncellenmiş hali, gastrik mukozanın enflamatuvar süreçte dönüşümü ve kanserleşmesini ortaya koyması bakımından önemlidir [4].

Correa kaskadı; HP enfeksiyonu, uygun olmayan beslenme alışkanlıkları ve obezite gibi çevresel tetikleyicilerin mide epiteli mikroortamında kronik enflamasyona zemin oluşturduktan sonra kanserleşmeye giden süreçte hangi histopatolojik aşamalardan geçtiğini göstermektedir. (Şekil 1)



Correa Kaskadı

Şekil 1. Pelayo Correa'nın gastrik karsinogenez modeli

Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

HP enfeksiyonu mide kanseri için önemli bir risk faktörüdür. HP eradikasyon tedavisinin hem intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların hem de mide kanserinin gelişimini azaltabileceğini ortaya konmuştur [5]. Yüksek mide kanseri prevalansı ile ilişkili gösterilmiş olan HP enfeksiyonu mide mukozasında kronik enflamasyona ve reaktif oksijen radikallerinin birikmesine neden olarak oksidatif hasara neden olur. Atropik gastritle başlayan bu proses sırasıyla metaplazi, displazi ve karsinoma doğru ilerler [6].

Epidemiyolojik çalışmalar, HP seropozitifliği ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örnek olarak, 13 farklı ülkeden (11 Avrupa ülkesi, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya) 17 popülasyonu içeren EUROGAST çalışması, enfekte olmayan popülasyonlara kıyasla HP ile enfekte popülasyonlarda mide kanseri riskini altı kat yüksek bulmuştur [7].

Mide kanseri insidansı yüksek olan Japonya'da yapılmış geniş ölçekli bir klinik çalışmada 8 yıllık endoskopik takip süreci sonunda 1246 HP pozitif hastanın %2.9'unda mide kanseri gözlenirken 280 HP negatif hastanın hiçbirinde kanser tespit edilmemiştir. Bu çalışma sonucunda HP pozitif bireylerde 10 yıl sonunda gastrik kanser gelişme riski %5 olarak hesaplanmıştır [8].

Mide kanseri patogeneziindeki kronik enflamasyonun en önemli tetikleyicilerinden HP enfeksiyonu, gastrik mukozadaki NF- κ B aktivasyonunu sağlayan Aurora kinaz A geni üzerinde overekspresyona sebep olur [9]. Ortama infiltre olmuş immün hücrelerden kaynaklanan enflamatuvar faktörler bu sayede salgılanmaya devam ederek tümör oluşumu için uygun ve destekleyici bir zemin oluştururlar.

HP ile enfekte bireylerde interlökin-1 (IL1 β), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-10 (IL10) gibi sitokinlerin HP enfeksiyonuna cevap olarak arttığını ve bunların karsinogenezde görevli olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. HP bağışıklık sistemi tarafından mide lümeninden temizlenemez. Enfeksiyon temizlenemediğinde kronikleşen büyük bir enflamatuvar cevap ortaya çıkar. Kronik gastritte immün cevap T helper hücrelerinden salgılanan interferon (IFN) - γ , interlökin-4 (IL-4), interlökin-17A (IL-17A), interlökin-22 (IL-22) aracılıdır. Özellikle IL-17A üretimi ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [10].

HP enfeksiyonu, vakuolizasyon toksini A (VacA) toksini gibi virülans faktörleri tarafından hasarlanan hücrelerarası bağlantılardan makrofajlar ve dentritik hücrelere ulaşılması sonucu gelişir. HP ile enfekte olmuş hücrelerde artan düzenleyici T hücrelerin (Treg) artışı Thelper 17 (Th17) ile Treg arasındaki dengede bir bozulmaya sebep olur. Th17 inhibisyonu bakterinin eradikasyonu önler [11].

HP, granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörlerinin ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/NOS) üretimini uyarır. Enflamatuvar sitokinler ayrıca gastrik epitel hücrelerindeki NF-kB üretimini arttırarak hücre proliferasyonu, apoptozis supresyonunu ve epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin-6 (IL-6), CO2 ve ROS üretimini arttırır [12]. HP enfeksiyonu ayrıca mide mukozasında anormal promotör metilasyonun arttırır ve tümör supresör genleri inhibe eder [13].

HP virülans faktörlerinden vakuolizasyon A toksini (VacA) T ve B lenfositleri etkileyerek persistan kronik gastrit gelişimine katkıda bulunur [14]. VacA, ROS üretimini ve gastrik epitel hücrelerinde mitokondrial DNA mutasyonunu güçlendirir [15].

Sitotoksin assosiyе protein A (CagA) üzerinde yapısal varyantlar bulunduran HP suşları atrofik gastrit ve mide kanseri ile daha güçlü bir ilişki içindedir [16]. CagA hepatosit büyüme faktörü (HGF) ile etkileşime girerek NF-kB ve Wnt-APC- β -katenin aktivasyona katkı sağlar [17]. CagA geni taşıyan hayvan modellerinde epitelyal hiperplazi, gastrik polipler ve adenokarsinom geliştiği görülmüş ve doğrudan gastrik karsinogenez ile ilişkisi ortaya konmuştur [18].

HP enfeksiyonu ayrıca mide mukozasında anormal promotör metilasyonun arttırır ve tümör supresör genleri inhibe eder [9]. CagA ayrıca, apoptozun önemli bir düzenleyicisi ve tümör baskılayıcı olan p53'ün birikimini inhibe ederek etki eder ve böylece B hücrelerinin, genetik mutasyonların birikmesine yol açan apoptozdan kaçmasına izin verir [19].

Gastrik MALT lenfoma (MALToma) sindirim sisteminin en sık görülen marjinal zon lenfoma türüdür. Lenfoma hücreleri genellikle folikül merkezli sentositlere, küçük lenfositlere veya monositoid B hücrelerine benzer. Patolojik ve klinik kanıtlar MALToma ile HP ilişkisini net olarak ortaya koymaktadır. HP eradikasyon tedavisi lenfomada %90'a kadar regresyon sağlamaktadır [20]. MALTomada epitel hücreleri, yüzeylerinde yüksek seviyede HLA-DR ve CD80 gibi uyarıcı moleküller bulunduran kronik enfeksiyöz etkenler tarafından etkinleştirilir. HLA molekülleri ile aktive olan T hücreleri üzerindeki CD40 ligand molekülleri B hücreleri üzerindeki CD40 ile reaksiyona girerek B hücrelerde CD80 ekspresyonunu arttırır. Aktive olmuş T lenfositler, B lenfositler ve epitel hücreler hastalığın kaynağı olan lenfopitelyal lezyonları oluşturur [21].

Otoimmün Gastrit:

Otoimmün gastrit, otoreaktif T hücrelerin paryetal hücrelere karşı aktive olmasını sağlayan ve oksintik atrofi ile giden kronik enflamatuvar bir gastrit türüdür. Lenfositlerin ve plazma hücrelerinin oksintik mukozaya infiltrasyonu, parietal hücreleri tahrip ederek, daha sonra Correa kaskadını takip eder şekilde mide kanserine dönüşebilen mide dokusu

atrofisine yol açar [22]. Otoimmün gastritte paryetal hücrelerin yıkımı B12 vitamini emilimi için gerekli intrinsik faktör eksikliğine sebep olur. Otoimmün gastrit nedeniyle gelişen B12 eksikliği anemisine pernisyöz anemi denir [23]. Asit salgılayan parietal hücrelerin kaybının diğer bir sonucu da hipoklorhidridir. Gastrik pH'nın artışı, G hücrelerden gastrin üretimini artırır. Hipergastrinemi mide karsinoid tümörlerinin preneoplastik lezyonları olan enterokromafin nöroendokrin hücrelerin hiperplazisini tetikler [24].

Gastrik Cerrahi:

Gastrik cerrahi geçiren hastalarda mide kanseri riski daha yüksek olabilir [25]. Bu risk artışının nedeni gastrin sekresyonu için kritik bir yer olan antrum rezeksiyonu yapılan hastalarda, midede safra reflüsünden kaynaklanan kronik enflamasyon ve midede asit üretiminin azalması olarak açıklanabilir [26].

Beslenme Özellikleri

Aşırı Tuz Tüketimi:

Diyet tuzu ile enflamatuvar hücre infiltrasyonu, serum gastrin seviyesi ve HP antikor titreleri arasında bir ilişki vardır [27]. Tuz, gastrik mukus viskozitesini değiştirir ve mukozanın N-nitroso bileşikleri gibi karsinojenlere daha duyarlı hale gelmesine sebep olarak daha şiddetli bir enflamasyona yol açar. Sodyum klorür alımı, mutasyonlarla ve anormal hücre çoğalması ile ilişkili S fazı hücre sayısında artışla beraberdir. Bu mekanizmaların dışında tuz, yüzey mukus mütisini arttırarak HP kolonizasyonunu arttırabilir. CagA gen ekspresyonu üzerine pozitif etkisi bilinmektedir [28]. Japonya'da 634 hasta ile yapılmış bir çalışmada, tuzdan zengin gıdaların, özellikle miso çorbası ve salamura sebze tüketimi alışkanlığının, yüksek HP enfeksiyonu prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [29].

Nitritler:

Diyetle alınan nitrit günde 0-20 mg, nitrat günde 53 ile 300 mg arasında değişmektedir. Nitratların çoğu bitkisel gıdalardan (çoğunlukla sebze ve birkaç meyve) gelirken, nitritlerin çoğu unlu mamullere ve tahıllara eklenen gıda katkılarından ve işlenmiş etlerden gelir [30]. Özellikle yeni tarım teknikleri sebze ve tahıllarda daha çok nitrit birikimine sebep olmaktadır. İçme suyu da önemli miktarda nitrat içerebilir. Nitrat özellikle ağız boşluğu olmak üzere sindirim sisteminde yerleşik olan fakültatif anaerob bakteriler tarafından nitrite indirgenir [31]. Nitratın kanserojen olan nitrit ve N-Nitroso bileşiklerine dönüşümü nitrozasyon denir. Nitrozasyon sonucunda mide mukozasına zarar veren ve DNA mutasyonlarına sebep olan serbest radikaller açığa çıkar. Oksidatif stresteki artış enflamasyonu tetikler [32].

800.321 hastanın verilerinden elde edilen bir meta analiz sonucuna göre yüksek ve orta düzeyde nitrit alımı yüksek mide kanseri riski ile ilişkilili bulunmuştur [33].

C ve A Vitamini Eksikliği:

Nitrozasyonu geri döndürebilen etkileri bilinen C vitamini (askorbik asit) ve provitamin A (beta-karoten) gibi antioksidan besin içeriklerinin antiproliferatif ve antiapoptotik

etkileri yanında HP çoğalmasını inhibe ettiği ve HP enfeksiyonuna karşı gelişen immün cevabı düzenlediği bilinmektedir [34]. Reaktif oksijen radikallerini ve nitritleri ortamdaki temizleyerek oksidatif hasar ve nitrozasyonu önleyerek karsinogenezi inhibe eder [35].

Normalde gastrik mukoza ve gastrik sıvı plazmaninkinden çok daha yüksek düzeyde Askorbik asit içerir. Mide kanseri tanılı hastalarda plazma askorbik asit düşük, gastrik sıvı pH'ı ve nitrit düzeyi yüksek bulunur. Sonuç olarak diyetle düşük C vitamini alımı gastrik displaziden mide kanserine ilerleyişi hızlandırabilirken C vitamini takviyesi alımı prekanseröz lezyonların gerilemesine katkı verir [36].

A vitamini öncülü olan beta-karoten çok yönlü bir pigmenttir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, hücrel gap bağlantıları ile ilişkili etkileri ve immün düzenleyici işlevleri nedeniyle beta-karoten birçok kronik hastalığın önlenmesinde etkindir [37]. Turuncu ve sarı renkli meyveler ve yeşil yapraklı sebzelerde çokça bulunur [38].

Beta-karoten M2 makrofajları ve fibroblastları inhibe ederek tümör mikroçevresini bozar [39]. Mukozal immünooglobulin A üretimini, makrofaj fagositozunu artırır [40,41]. Gap bağlantılarındaki konneksin 43 (Cx43) forforilasyonunu önleyerek hücrel bozulmanın önüne geçer [42]. Antioksidan etkisi ile oksidatif hasarı ve DNA mutasyonlarını azaltabilir.

Ku proteinleri, Ku70 (70 kDa) ve Ku80'den (80 kDa) oluşan DNA'ya bağımlı protein kinazların DNA bağlama düzenleyici alt birimleridir. Ku70/80 oranının azalması mide adenokarsinomu hücrelerinin apoptozu ile ilişkilidir. Beta-karotenin mide kanseri hücrelerinde ROS ve kaspaz 3 aktivitesini artırarak Ku70/80 seviyelerini azalttığı kanıtlanmıştır. Daha doğrudan bir ifadeyle, ROS aracılı Ku protein kaybı, mide kanseri hücrelerinin beta-karoten kaynaklı apoptozunun potansiyel bir mekanizması olabilir [43]. Beta-karoten ayrıca apoptotik p53 proteini seviyesini artırma ve Bcl-2 proteini seviyesini azaltma yolu ile de kanserli hücrelerin apoptozisini indükler.

2018'de Güney Kore'de, diyet karotenoid alımı ve mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir vaka kontrol çalışması yayınlandı. Bulgular, daha yüksek karotenoid alımının daha düşük mide kanseri riski ile beraber olduğunu ortaya koymuştur [44].

İsveç'te yapılan, katılımcıların 1997'den 2005'e kadar takip edildiği bir çalışmada yüksek düzeyde A vitamini, retinol, alfa-karoten ve beta-karoten alımının düşük gastrik kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [45]. Bir başka çalışmada mide kanserine, düşük vitamin A seviyeleri olanlarda daha yüksek oranda rastlandığı öne sürülmüştür [46].

Sigara İçiciliği:

Çalışmalar, sigarada bulunan nikotinin gastrik savunma mekanizmalarını zayıflatarak ülserlere daha sonra da kansere yol açtığını göstermiştir. Sigara, bazal asit sekresyonundan ziyade histamin ve pentagastrin nedeniyle gastrik asit sekresyonunu artırır. Gastrik asitteki artış, mide mukozası pH'ını düşürerek pepsin aktivitesini artırır. Uzun süreli sigara kullanımı sonucundan gastrik aside karşı koruyucu bir bariyer olan mukus salgısı azalır. Kronik sigara içiciliği ayrıca, santral nikotinik kolinerjik merkezleri uyarak vazopressin sekresyonlarını artırır. Vazopressin mide mukozasına gelen kan akışını azaltarak hem mukozal hasara hem doku hipoksisine sebep olur [47].

Kalra ve ark.nın yürüttüğü çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla birincil enflamatuvar hasar mekanizmalarından ROS aktivasyonunda önemli bir artış olduğu bulunmuştur [48].

Sigara içiciliğinin uzun vadeli önemli diğer bir etkisi de DNA üzerine olanıdır. Sigara, apoptotik p53 geni üzerine baskılayıcı etkisi nedeniyle anormal hücre proliferasyonunu ve dolaylı olarak tümör büyümesini arttırır [49].

Sigara dumanında bilinen 11 karsinojen içerik vardır. Bu karsinojenler içinde konsantrasyon açısından diğerleri ile kıyaslandığında 1000 kattan fazla bulunan asetaldehittir [50]. Kronik sigara içicilerinde asetaldehit maruziyetinin artışı artan mide kanseri riski ile ilişkilidir [51]. Suda çözünür bir ajan olarak tütün dumanının asetaldehiti, aktif içim sırasında tükürükte kolayca çözünür ve sonuç olarak tükürükte ortalama 260 mmol/L asetaldehit konsantrasyonuna ulaşır. Kronik olarak sigara içmek ağız florasını etanolden daha fazla asetaldehit üretecek şekilde değiştirir ve üst sindirim sisteminin asetaldehite maruziyeti yedi kate kadar artmış olur [52].

2008 yılında Japonya'da yayınlanan 40 yaş üstü 1.071 katılımcının 14 yıl boyunca takibiyle gerçekleştirilen bir popülasyon temelli kohort çalışmada, HP eradikasyonu yapıldıktan sonra bile, sigara içimi ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hem sigara içiciliği hem de HP enfeksiyonu olan kişilerde mide kanseri riskinde, her iki risk faktörünü birden taşımayanlara kıyasla belirgin bir artış izlenmiştir [53].

Alkol Tüketimi:

Düşük düzeyde alkol tüketiminin mide kanseri üzerinde anlamlı etkisi olmadığını bildiren çalışmaların varlığı bir yana [54,55] günlük 45 gramdan fazla alkol tüketimi ile mide kanseri arasında bir doz yanıt ilişkisi tespit edilmiştir [56]. 11.4 yıllık bir takibi kapsayan EPIC çalışması alkol tüketilmemesi ya da az tüketilmesi, sigara içilmemesi ve akdeniz tipi diyeteye uygun beslenilmesi durumunda mide kanseri riskinde %50'ye kadar bir azalma sağlandığı tespit edilmiştir [57].

Etanolden türeyen asetaldehit insanlar için grup 1 karsinojenlerdendir [58]. Alkoldehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidroneaz 2 (ALDH2) mutasyonu olan alkol tüketenlerde sindirim sisteminde daha fazla asetaldehit maruziyeti gerçekleşir. ALDH2 eksikliği olan kişiler tarafından bir doz etanol alınması, ALDH2-aktif kişilere kıyasla mide suyunda yaklaşık 5 kat daha yüksek asetaldehit seviyelerine sebep olmaktadır [59].

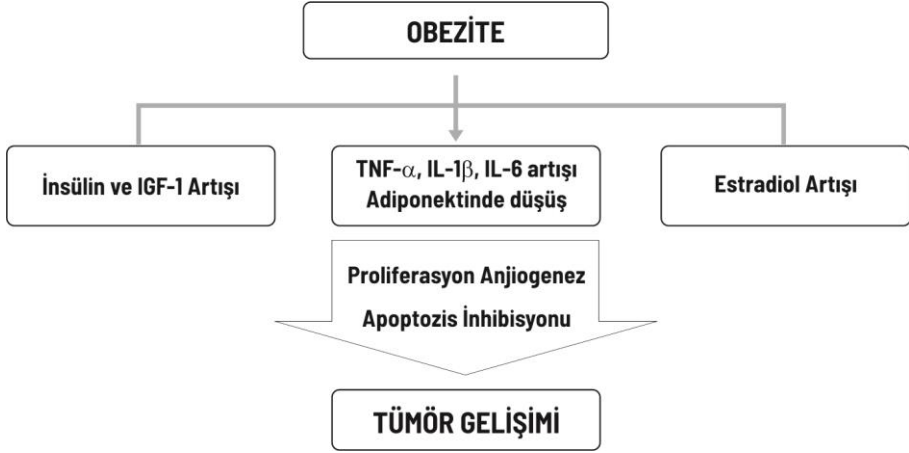
Mikrobiyal asetaldehit oluşumunun da mide kanserinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. HP etanolü asetaldehite oksitleyebilir [51].

Obezite:

Aşırı yağ doku birikimi ile gelişen boy ile uyumsuz artmış vücut ağırlığı olarak tanımlanabilen obezite, 21. yüzyılın salgını olarak kabul edilebilir. DSÖ'ye göre dünya genelinde > 1,9 milyar yetişkinin aşırı kilolu (BKİ \geq 25 kg/m²) olduğu ve bunun 650 milyonunun da obeziteli (BKİ \geq 30 kg/m²) olduğu tahmin edilmektedir [60]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı

(IARC) 2016'da 16 kanser türünün adipoz dokuda aşırı artış ile ilişkili olduğunu ve obezitenin sigaradan sonra ikinci en sık çevresel kanser nedeni olduğunu öne sürmüştür [61].

Adipoz dokuda artış, metabolik değişiklikleri, kronik düşük dereceli enflamasyonu ve steroid hormon üretiminde bozuklukları beraberinde getirmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Obezitenin yol açtığı metabolik değişiklikler, kronik düşük dereceli enflamasyonu ve steroid hormon üretiminde bozuklukların tümör gelişimine katkısı

Dolaşımdaki insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri gibi sistemik metabolik faktörlerdeki değişiklikler, gastrointestinal kanser gelişimine katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. İnsülin ve IGF-1, Fosfoinositid-3 Kinazı (PI3K) aktive ederek tümör gelişimini ve invazyonunu destekleyen sitokin salınımı, mitogenez, antiapoptozis, anjiogenez ve lenfanjiogenez için gerekli sinyal yollarını tetikler [62].

Sağlıklı ve fit bireylerde baskın anti-enflamatuar T helper 2 (Th2) immün hücre fenotipi obezite ile kaybolur ve immün denge yerini sistemik enflamasyona bırakır. Viseral adipoz doku, genellikle subkutan adipoz dokudan biyoenerjik olarak daha aktiftir ve obezite kaynaklı viseral adipoz doku fazlalığı, birkaç gastrointestinal kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [63].

Kardia yerleşimli adenokarsinomun sıklığının gastroözofajiyal reflüye neden olması sebebiyle obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [64].

TNF- α adipositleri adiponektin üretimi açısından baskılamaktadır. TNF- α üretiminin fazla olduğu obeziteli bireylerde adipoz dokuda adiponektin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir [65]. Glisemik indeksi yüksek beslenme tipi doğrudan mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir [66]. Obezitede artan adiponektin seviyesi yüksek insülin seviyesi ile ilişkilidir [67]. Adiponektin endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder ve hücre ölümüne yol açan kaspaz-8, -9 ve -3'ün aktivasyon kaskadını indükler [68]. Bu da düşük adiponektin seviyesinin anjiogenezini ve dolayısıyla mide kanseri oluşumunu nasıl kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26; 420 (6917): 860-7.
2. Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H., & Moenig, S. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology*, 20 (19), 5679-5684.
3. Ushijima, T., & Sasako, M. (2004). Focus on gastric cancer. *Cancer cell*, 5 (2), 121-125.
4. Correa, P., & Piazuelo, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of digestive diseases*, 13 (1), 2-9.
5. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer*. 2004; 7: 9-16.
6. Augusto AC, Miguel F, Mendonça S, Pedrazzoli J, Gurgueira SA. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric diseases. *Clin Biochem*. 2007; 40: 615-622.
7. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. (1993). *Lancet* (London, England), 341 (8857), 1359-1362.
8. Uemura N. (2003). Nihon rinsho. *Japanese journal of clinical medicine*, 61 (1), 25-29.
9. Shin CM, Kim N, Jung Y, Park JH, Kang GH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Role of *Helicobacter pylori* infection in aberrant DNA methylation along multistep gastric carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2010; 101: 1337-1346
10. Bockerstett, K. A., & DiPaolo, R. J. (2017). Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4 (1), 47-53.
11. Kao JY, Zhang M, Miller MJ, et al. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1046-1054.
12. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*. 2012; 143: 550-563.
13. Katsha, A., Soutto, M., Sehdev, V., Peng, D., Washington, M. K., et al. (2013). Aurora kinase A promotes inflammation and tumorigenesis in mice and human gastric neoplasia. *Gastroenterology*, 145 (6), 1312-22.e228.
14. Torres VJ, VanCompernelle SE, Sundrud MS, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets. *J Immunol*. 2007; 179: 5433-5440.
15. Huang XW, Luo RH, Zhao Q, et al. *Helicobacter pylori* induces mitochondrial DNA mutation and reactive oxygen species level in AGS cells. *Int J Med Sci*. 2011; 8: 56-67.
16. Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, et al. Variants of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* iso-lates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2258-2263.
17. Suzuki M, Mimuro H, Kiga K, et al. *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. *Cell Host Microbe*. 2009; 5: 23-34
18. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 1003-1008

19. Umehara S., Higashi H., Ohnishi N., Asaka M., Hatakeyama M. Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene*. 2003; 22: 8337-9342.
20. Weber, D. M., Dimopoulos, M. A., Anandu, D. P., Pugh, W. C., & Steinbach, G. (1994). Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 107(6), 1835-1838.
21. Troppan, K., Wenzl, K., Neumeister, P., & Deutsch, A. (2015). Molecular Pathogenesis of MALT Lymphoma. *Gastroenterology research and practice*, 2015, 102656.
22. Lash, R, Lauwers, G, Odze, R, Genta, R. Inflammatory disorders of the stomach. In *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*, 2nd ed.; Odze, R., Goldblum, J., Eds, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2009; pp. 293-295
23. Toh, B. H., van Driel, I. R., & Gleeson, P. A. (1997). Pernicious anemia. *The New England journal of medicine*, 337(20), 1441-1448.
24. Walsh J. H. (1990). Role of gastrin as a trophic hormone. *Digestion*, 47 Suppl 1, 11-52.
25. Dantas, A.C.; Santo, M.A.; de Cleve, R.; Sallum, R.A.; Cecconello, I. Influence of obesity and bariatric surgery on gastric cancer. *Cancer Biol. Med.* 2016, 13, 269-276.
26. Li, D.; Zhang, J.; Yao, W.Z.; Zhang, D.L.; Feng, C.C.; He, Q.; Lv, H.H.; Cao, Y.P.; Wang, J.; Qi, Y.; et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J. Dig. Dis.* 2020, 21, 222-229.
27. Tsugane, S.; Gey, F.; Ichinowatari, Y.; Miyajima, Y.; Ishibashi, T.; Matsushima, S.; Hirota, Y.; Inami, T.; Yamaguchi, M.; Karita, K. Cross-sectional epidemiologic study for assessing cancer risks at the population level. I. Study design and participation rate. *J. Epidemiol.* 1992, 2, 75-81.
28. Jaroenlapnopparat, A., Bhatia, K., & Coban, S. (2022). Inflammation and Gastric Cancer. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 10(3), 35.
29. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T et al (1994) Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 85: 474-478
30. Pennington JAT. Dietary exposure models for nitrates and nitrites. *Food Control*. 1998; 9: 385-395.
31. Duncan C, Dougall H, Johnston P, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat Med*. 1995; 1: 546-551.
32. Gangolli, S.D.; van den Brandt, P.A.; Feron, V.J.; Janzowsky, C.; Koeman, J.H.; et al. Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 292, 1-38.
33. Zhang, F. X., Miao, Y., Ruan, J. G., Meng, S. P., Dong, J. D., et al (2019). Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1788-1799.
34. Mirvish, S.S.; Wallcave, L.; Eagen, M.; Shubik, P. Ascorbate-nitrite reaction: Possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds. *Science* 1972, 177, 65-68.
35. Zhang, Z. W. and Farthing, M.J. (2005) The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin. J. Dig. Dis.*, 6, 53-58.
36. Kodama, K., Sumii, K., Kawano, M., Kido, T., Nojima, K., et al (2003) Gastric juice nitrite and vitamin C in patients with gastric cancer and atrophic gastritis: is low acidity solely responsible for cancer risk? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 15, 987-993.

37. Chen, Q. H., Wu, B. K., Pan, D., Sang, L. X., & Chang, B. (2021). Beta-carotene and its protective effect on gastric cancer. *World journal of clinical cases*, 9 (23), 6591-6607.
38. Durante M, Lenucci MS, D'Amico L, Piro G, Mita G. Effect of drying and co-matrix addition on the yield and qu-ality of supercritical CO₂ extracted pumpkin (*Cucurbita moschata* Duch.) oil. *Food Chem*. 2014; 148: 314-320.
39. Lee NY, Kim Y, Kim YS, Shin JH, Rubin LP. β -Carotene exerts anti-colon cancer effects by regulating M2 mac-rophages and activated fibroblasts. *J Nutr Biochem*. 2020; 82: 108402.
40. Nishida K, Sugimoto M, Ikeda S, Kume S. Effects of supplemental β -carotene on mucosal IgA induction in the jejunum and ileum of mice after weaning. *Br J Nutr*. 2014; 111: 247-253.
41. Lo HM, Wang SW, Chen CL, Wu PH, Wu WB. Effects of all-trans retinoic acid, retinol, and β -carotene on murine macrophage activity. *Food Funct*. 2014; 5: 140-148.
42. Kim JS, Lee WM, Rhee HC, Kim S. Red paprika (*Capsicum annum* L.) and its main carotenoids, capsanthin and β -carotene, prevent hydrogen peroxide-induced inhibition of gap-junction intercellular communication. *Chem Biol Interact*. 2016; 254: 146-155.
43. Park Y, Choi J, Lim JW, Kim H. β -Carotene-induced apoptosis is mediated with loss of Ku proteins in gastric cancer AGS cells. *Genes Nutr*. 2015; 10: 467.
44. Kim JH, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Kwon O, Kim H, Kim J. Dietary Carotenoids Intake and the Risk of Gastric Can-cer: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients*. 2018; 10
45. Larsson, S. C., Bergkvist, L., Näslund, I., Rutegård, J., & Wolk, A. (2007). Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 85 (2), 497-503.
46. Stehr, P. A., Gloninger, M. F., Kuller, L. H., Marsh, G. M., Radford, E. P., & Weinberg, G. B. (1985). Dietary vitamin A deficiencies and stomach cancer. *American journal of epidemiology*, 121 (1), 65-70.
47. Endoh K, Leung FW: Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: a review of clinical and experi-mental evidence. *Gastroenterology*. 1994, 107: 864-78.
48. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K: Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol*. 1991, 72: 1-7.
49. Hussain, A., Dulay, P., Rivera, M. N., Aramouni, C., & Saxena, V. (2019). Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. *Cureus*, 11 (1), e3955.
50. Hoffman D, Hoffman I. The changing cigarette; chemical studies and bioassays. In: National Cancer Institute Smoking and Tobacco Control Monograph. No. 13: Risks associated with smoking with low machine-measured yields of tar and nicotine. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001; 159-92.
51. Salaspuro M. (2011). Acetaldehyde and gastric cancer. *Journal of digestive diseases*, 12 (2), 51-59.
52. Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde con-centration in saliva. *Int J Cancer* 2004; 111: 480-3.
53. Shikata, K., Doi, Y., Yonemoto, K., Arima, H., Ninomiya, T., Kubo, M., Tanizaki, Y., Matsumoto, T., Iida, M., & Ki-yohara, Y. (2008). Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *American journal of epidemiology*, 168 (12), 1409-1415.
54. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Jan; 36 (1): 83-93.

55. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk—A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2017 Nov; 141(10): 1950–62.
56. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>.
57. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Aug; 137(3): 598–606.
58. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens – part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 110: 1033–4.
59. Nieminen MT, Salaspuro M. Local acetaldehyde—an essential role in alcohol-related upper gastrointestinal tract carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2018 Jan; 10(1): 11.
60. Organization WH. Obesity and overweight. 2017. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> (Date of access 09. 06.2021)
61. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375: 794–798.
62. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Can-cer*. 2012; 12: 159–169.
63. Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link—a systematic review. *Cancer Prev Res*. 2017; 10: 494–506.
64. Ishikawa, M., Kitayama, J., Kazama, S., Hiramatsu, T., Hatano, K., & Nagawa, H. (2005). Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(2 Pt 1), 466–472.
65. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–9.
66. Augustin LS, Gallus S, Negri E, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and risk of gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 581–4.43
67. Bjork J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C. Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 879–84.
68. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2476–81.

MİDE KANSERİNDE APOPTOZ VE OTOFAJİ

Apoptosis and Autophagy in Gastric Cancer

Zeynep Deniz Şahin İnan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji&Embriyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-0292-4448

ÖZET

Dünya çapında mide kanseri, kanser ölümlerinin üçüncü en yaygın nedenidir. Günümüzde araştırmacılar, mide kanserinin oluşum sürecini anlamak ve tedavi geliştirmek için çalışmaktadır. Tüm hücreler yaşam ve ölüm dengesini kurmak zorundadır. Bu karmaşık ancak kontrollü denge bozulduğunda hücreler normal işleyişinden uzaklaşır. Hücre ölüm yollarında meydana gelebilecek aktivite kaybı, kanser gibi hastalıklara yol açar. Mide kanseri hücrelerinin gelişimini ve yayılımını engellenin yanı sıra kontrolsüz çoğalan hücreleri, sağlıklı hücrelere zarar vermeden yok etmek temel amaçtır.

Mide kanseri ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, kanser oluşumunun moleküler mekanizması belirsizliğini korumakla birlikte, kanserli hücrelerin apoptoz ve otofaji ile ölüm yoluna girmelerini sağlamanın, tedavi sürecinin önemli bir parçasını oluşturduğu görülmektedir. Geleneksel sitotoksik tedaviler ve mide kanser hücresi büyümesi için kritik olan spesifik sinyal proteinlerini hedefleyen daha yeni ajanlar, bunu hücre ölümünü aktive ederek yapar. Mide kanserinde, hücreler tedavi sürecine apoptotik veya otofajik uyarılar yönünden farklı düzeylerde yanıt verir ve nihayetinde bu fark kanser tedavisinin başarılı olup olmadığını belirler. Bu bölümde, son yıllarda apoptoz ve otofaji sürecinin mide kanserinde tartışmalı işleyişine değinerek tedavi yaklaşımları açısından bu sürecin anlaşılmasına katkı sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz; Mide kanseri; Otofaji

ABSTRACT

Worldwide, stomach cancer is the third most common cause of cancer deaths. Today, researchers are working to understand the formation process of gastric cancer and to develop treatment. All cells have to balance life and death. When this complex but controlled balance is disrupted, cells cease to function normally. Loss of activity in cell death pathways leads to diseases such as cancer. In addition to preventing the development and spread of stomach cancer cells, the main goal is to destroy uncontrolled cells without damaging healthy cells.

Considering the studies on gastric cancer, although the molecular mechanism of cancer formation remains unclear, it is seen that enabling cancerous cells to enter the death pathway by apoptosis and autophagy constitutes an important part of the treatment process. Conventional cytotoxic therapies and newer agents that target specific signaling proteins critical for gastric cancer cell growth do this by activating cell death. In gastric cancer, cells respond to treatment to varying degrees of apoptotic or autophagic stimuli, and ultimately this difference determines whether cancer treatment is successful. This section will contribute to the understanding of this process in terms of treatment approaches by mentioning the controversial functioning of apoptosis and the autophagy process in gastric cancer in recent years.

Keywords: Apoptosis; Autophagy; Gastric cancer

GİRİŞ

Çok hücreli organizmalarda, hücrelerin doğumu ve ölümü arasındaki denge mitoz yolu ile üretilen hücre sayısı ile vücuttan atılan hasarlı veya gereksiz hücre sayısı arasındaki denge kurularak sağlanır. Organizmanın mitozu düzenlediği, hücre sel anormallikleri tespit ettiği ve hücre ölümünü başlattığı mekanizmalar çok sayıda gen bölgesiyle karmaşık şekilde düzenlenir. Bu düzenleyici genlerin bazıları mitozu uyarmak için hareket ederken, diğerleri mitozu inhibe eder ve apoptozu, piroptoz veya otofaji gibi diğer programlanmış hücre ölümünü başlatır. Bir hücrenin birbiriyle ilişkili mekanizmalar yoluyla ölmesinin birçok yolu vardır ve bu hücre ölüm mekanizmalarını tanımlamak için özel kılavuzlar geliştirilmiştir [1]. Hücre ölümünün mekanizmalarını anlamak, yalnızca temel hücre sel biyolojiye ışık tutmakla kalmaz, aynı zamanda proliferatif, dejeneratif hastalıklara karşı yeni terapötik stratejilerin tasarlanmasına da yardımcı olur.

Okuyacağınız bu bölümde, iyi karakterize edilmiş apoptoz ve otofaji gibi hücre ölüm mekanizmaları yönünden, mide kanseri hücrelerinde sürecin nasıl yönetildiği/yönetilemediği konularını tartışacaktır. Sadece mide kanseri hücrelerinde apoptoz ve otofaji mekanizmaları üzerinde değil, hücre ölüm mekanizmaların normal hücrelerde de nasıl gerçekleştiğine bakılarak kıyaslama mümkün olabilecektir. Hücre ölümü işleyiş biçimi, nihai sonuçlarına göre apoptotik hücre ölümü (apoptotik proteinlerin katılımıyla karakterize edilir), kısaca nekrotik hücre ölümü (zar yırtılması ve iltihaplanma ile karakterize edilir) ve otofajik hücre ölümüyle diğer hücre ölümü biçimleri olarak sınıflandırılmıştır [2].

Hücre döngüsünde ve hücre ölümünde rol oynayan geniş ve karmaşık, birbiri ile etkileşimli gen ürünleri ağı olmasına rağmen, 1990'lardan itibaren bu sürecin anahtar düzenleyicileri olarak belirli reseptörler, enzimler ve düzenleyici proteinler ortaya konmuştur. Bu düzenleyiciler, anormal şekilde eksprese edildiğinde ya da mutasyon durumunda ekspresyon profiline, lokalizasyonuna veya konformasyonuna, apoptozu uyarma veya inhibe etme yönünde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Apoptozun veya kontrollü hücre ölümünün diğer mekanizmalarının inhibisyonu, bir kanserin kemoterapötik ilaçlara duyarlılığını doğrudan etkileyebilir ve çoğu durumda ilaç direncine neden olabilir [2].

Kanser biyolojisi alanında 1980'lerde hücre sinyalizasyonu ve programlanmış hücre ölümü üzerine yapılan ilk çalışmalardan günümüze elde edilen bilgi birikimi, son yıllarda yapılan çalışmalar dahil edildiğinde çok hızlı bir oranda artmaktadır. Özellikle bu çalışmalar, kanser hücrelerinin kanser ilaçlarına karşı duyarlılığında, hücre döngüsü ve hücre ölüm mekanizmalarına etkisi yönünden incelenmiştir. Mide kanseri tedavisi için önerilen bir molekülün, mide kanseri hücrelerine farklı konsantrasyonlarda uygulanması ile yapılan bir çalışmada, apoptoz ve otofaji sürecini kontrol eden yollara bakılarak, kanserli hücrelerin ölümünü hızlandırdığı, normal hücrelere toksik etkisinin olmadığı ifade edilmiştir [3]. Kanserli hücrelerin karmaşık apoptoz ve otofaji sürecini ayrıntılı olarak özetlemek ve farklı rollerini sınıflandırmak, bu süreci anlamayı kolaylaştırır.

HÜCRE ÖLÜMÜ

Hücre bölünmesi ile ilgili anormallikler, hücrenin giderek canlılığını kaybetmesi ve sonunda ölmesi ile ilişkili süreç, kanser gibi hastalıklar açısından tedavi yaklaşımlarına katkı sağlar. Eski kaynaklardan edinilen bilgilere göre temel olarak iki hücre ölümü tarif edilmiştir. Bunlar Apoptoz ve Nekroz'dur. Yunanca'da kontrollü hücre ölümü Apoptoz, ağaçtan yaprakların 'düşme' si olarak ifade edilen kontrolsüz hücre ölümü olan nekroz ise 'öldürmek' anlamına gelir. Bu iki temel ölüm mekanizmasına ek olarak kanser mekanizmasında etkinliği tartışmalı olan ancak yine de ölüm mekanizmalarına dâhil edilebilen otofajidir.

Apoptoz ve Otofaji

Apoptoz kelimesi ilk olarak 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından yayınlanan bir makalede, morfolojik olarak farklı bir hücre ölümü tipini tanımlamak için kullanılmıştır [4]. Apoptoz, bir hücrenin büyümesini ve bölünmesini durduran, hücre içeriğinin kontrollü şekilde çevreye dağılımadan sonuçlanan bir sürece girmesi olarak tanımlanır. İnsan vücudunda günde yaklaşık olarak 1×10^9 hücrenin apoptoza uğradığı tahmin edilmektedir Apoptoz, dışsal yol, içsel yol ve endoplazmik retikulum stresi (ER stresi) ile indüklenen yol olmak üzere üç farklı yolla yürütülebilir [5].

Apoptoz genellikle, efektor kaspazları, en önemlisi kaspaz 3 ve 7'yi aktive etmek için birleşen içsel ve dışsal yollara bölünür [6]. Dışsal yol, tümör nekroz faktörü reseptör ailesinin ölüm reseptörlerinin ligandlarına bağlanmasına bağlıdır. Bu faktör, kaspaz 8'i aktive eden çeşitli protein etkileşimleri tarafından hücre içi kaskadları daha sonra da apoptozun son "infazcıları" olan kaspaz 3 ve 7'yi tetikler. İçsel yol, sonuçta mitokondriyal dış membran geçirgenleşmesine, sitokrom c ve diğer proteinlerin sitoplazmaya salınmasına neden olan karmaşık bir sinyal etkileşimi tarafından kontrol edilir. Sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1'e (APAF1) bağlanır. Bu değişikliğe ve APAF-1'in apoptozom olarak bilinen bir yapıya dönüşmesine yol açar. Apoptozom, procaspaz 9'un, aktif kaspaz 9'a dönüşümü sağlar. Kaspaz 9 sırayla apoptozun geri dönüşü olmayan son adımlarını yürüten kaspaz 3 ve 7'yi aktive eder. Mitokondri membran geçirgenliği genellikle hücrenin ölmeyi taahhüt edip etmediğini belirleyen hız sınırlayıcı adımdır [6,7].

Mitokondri dış membran geçirgenliği, B Hücreli Lenfoma 2 (BCL-2) protein ailesi arasındaki etkileşimler tarafından yönlendirilir. Anti-apoptotik BCL ailesi proteinleri, BCL-2, BCL-xL, BCL-w, MCL-1 ve BFL-1 proteinlerini içerir. Proapoptotik proteinler BIM, BIK, BID, NOXA ve PUMA proteinlerini içerir. Hücrenin ölümüne karar vermesini söyleyen sinyalleri saptayarak içsel apoptotik yolun aktivatörleri olarak hizmet eden, BAX, BAK ve daha az çalışmış BOK adı verilen proteinden oluşan diğer aile, apoptozun efektörleridir. Bahsedilen bu proteinler homoloji gösterdikleri bölgeye bağlanarak işlev görür. Özellikle dış mitokondriyal membranda bir gözenek kompleksi oluşturarak BAX ve BAK'ın homooligomerizasyonunu teşvik eder. Bu olaylara, ailenin anti-apoptotik üyeleri tarafından karşı çıkılır ve bunlar genellikle etkilerini BAX/BAK arasındaki etkileşimleri inhibe ederek gösterirler [7].

Bir hücre içindeki pro ve antiapoptotik faktörlerin etkileşimlerinin dengesi, onun apoptotik eşliğine ne kadar yakın olduğunu belirler. DNA'ya zarar veren ajanlar gibi geleneksel sitotoksik ajanlar ve kinaz inhibitörleri gibi "hedefli tedaviler" olarak adlandırılan çoğu kanser tedavisinde, mitokondri membran geçirgenliğini takiben tümör hücresi apoptozunu indükleyerek çalışır. Başarılı bir terapötik ajan, normal hücrelerini koruyarak kanser hücrelerini verimli bir şekilde öldüren ajandır. Farklı hücre tiplerinin farklı apoptotik eşiklere sahip olması özelliğine dayanan bir kavramdır [7]. Kanser tedavisinde, tedavi yaklaşımı, normal hücrelere karşı kanser hücreleri için apoptotik eşikler arasındaki farktır ve bu da, BCL2 ailesinin pro- ve anti-apoptotik üyeleri arasındaki genel etkileşim tarafından tanımlanır. Bu etkileşimler, kanser hücrelerinde pro ve antiapoptotik proteinlerin profillerini doğrudan ölçerek yapılabilir [8].

Kanser, büyümeyi baskılayan sinyallere yanıt verememe, sürekli hücre bölünmesine girme ve diğer dokuları istila etme yeteneği gibi iyi karakterize edilmiş ayırt edici özellikler ile tanımlanır. Bu ayırt edici özellikler, hücre ölümüne dirençtir [9]. Kanser tedavisinde yaygın olarak proliferasyonu ve tümör büyümesini teşvik eder, aynı zamanda hücreyi ölüm sinyallerine karşı daha savunmasız hale getirerek apoptotik mekanizma başlatılabilir. Apoptozu başlatan sintalleri manüple etmek kanser tedavisinde önemli bir gelişmedir. Son zamanlardaki gelişmeler, apoptozu başlatan sinyalleri üreten profili taklit eden ilaçlar hatta otofajiyi manipüle etmek daha da önemli hale gelmiştir [9-11].

Apoptoz, çeşitli mikroskobik, akış sitometrisi (flow sitometri) ve biyokimyasal yöntemlerle saptanabilir. Örneğin ışık mikroskobu, apoptozun bazı morfolojik değişikliklerini ortaya çıkarabilir. Ultrastrüktürel seviyelerdeki değişiklikler, transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile görselleştirilebilir [12]. Taramalı elektron mikroskobu (SEM), zar kabarmasını ve hücre büzülmesini belirlemek için kullanılabilir [13]. Hoechst 33258 ve 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) gibi DNA'ya özgü florokrom içerikli boyalar, kromatin yoğunlaşmasını ve parçalanmasını incelemek için rutin olarak kullanılır [14,15]. Holografik mikroskopi ve floresan saptama tekniklerini birleştiren multimodal holografik mikroskopinin, apoptotik spesifik hücre morfolojisinin ve hücre yüzeyi belirteçlerinin immünohistofloresan kullanılarak eşzamanlı olarak saptanmasına izin vererek apoptozu diğer hücre ölümlerinden ayırt et-

meye yardımcı olduğu gösterilmiştir [16]. Mikroskopi dışında, bir hücrenin DNA içeriğini ölçen propidium iyodür kullanan akış sitometrisi gibi teknikler, parçalanmış DNA'nın varlığını ve yaygınlığını gösterebilir [12]. Hücredeki mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) ve ROS seviyelerinin ölçümü apoptozun başladığını gösterebilir. Bununla birlikte, MMP kaybı ve yüksek ROS, diğer hücre ölümü biçimleriyle de ilişkili olduğundan, bunlar apoptozun ayırt edici özellikleri olarak kabul edilemez. Agaroz jeli üzerindeki parçalanmış DNA'nın merdiven benzeri modeli, apoptozu tanımlamak için kullanılmıştır. Annexin-V-FITC boyaması, hücre zarının dış tabakasında fosfatidilserin varlığını tespit etmek için kullanılmıştır. Akridin portakalı/etidyum bromür boyaması, canlı, erken ve geç apoptotik hücreleri ve ölü hücreleri kontrol etmek için kullanılabilir [17]. Parçalanmış DNA'nın varlığını araştıran TdT aracılı dUTP nick-end-etiketleme (TUNEL) tahlili, apoptozun saptanması için başka bir yöntemdir [15].

Otofaji, hücre içi proteinlerin ve organellerin bozunmasıyla sonuçlanan hücresel materyali lizozoma ileten ve ardından metabolizmada yeniden kullanım veya yeni makromoleküller yapmak için amino asitler gibi öncülerin salınmasına neden olan süreçtir. Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji dâhil olmak üzere çeşitli otofaji alt tipleri mevcuttur. Otofaji ilk olarak 1950'lerde tanımlandı ve "otofaji" terimi ilk olarak 1960'larda kullanıldı. Bu süreden itibaren onlarca yıldır sürecin moleküler doğası ve fizyolojik rolü belirsizliğini korumaya devam ediyor [18]. Otofaji mekanizmaları 1990 yılına kadar Ohsumi ve ark tarafından, mayada otofaji eksikliği olan mutantları inceleyerek, ilk otofaji ile ilgili genleri (ATG'ler) karakterize edebildi. Ayrıca, otofaji eksikliği olan mayanın normal koşullarda hayatta kaldığı, ancak nitrojen açlığı varlığında yok olduğu önemli fenotipi tanımladı [19]. Bu, otofajinin yıllar içinde devam eden ve daha sonra memeli sistemlerine yayılan stres koşullarında hayatta kalmayı teşvik etme prensibinin anlaşılmasına yol açtı.

Otofaji, tüm memeli sağlıklı hücrelerinde dengeyi koruyan mekanizmadır. Bu durum, otofajinin kanser gelişimine karşı korumadaki etkileri ile belirgindir. Hasarlı organellerin veya proteinlerin temizlenmesini teşvik ederek, hücrenin DNA hasarını saptadığını ve bu hasar sonucu neoplazi olasılığını azalttığı düşünülmektedir [20]. *Bu bilgilerle tutarlı olarak ilerleyen yıllarda otofaji genlerinin etkisiz hale getirildiği çalışmalar, karaciğer ve pankreas kanseri öncül hücrelerine bağlı lezyonların gelişiminin arttığını göstermektedir [21,22].*

Diğer taraftan otofaji, kanser de dâhil olmak üzere bazı hastalıklarda, besin kıtlığı durumunda hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olur. Kanser hücreleri, sert, besin açısından fakir tümör mikroçevrede büyüyüp gelişebilir. Ayrıca, otofaji, metastatik bir fenotipin gelişiminde rol oynar [23]. Bu nedenle, bazı araştırmalarda otofajinin tümör başlangıcını ve erken adımları önlemeye hizmet etmesine rağmen, tümörlerin gelişimini ve büyümelerini desteklediği bildirilmektedir [23,24].

Benzer şekilde karmaşık bir tablo, otofajinin hem ölüm yanlısı hem de ölüm karşıtı etkileriyle birlikte otofaji ve hücre ölüm yolları arasındaki ilişki ortaya konduğunda görünür. Biyomedikal literatürde yıllardır "otofajik hücre ölümü" terimi kullanılmaktadır. Bununla birlikte otofajik hücre ölümü terimi, hücrelerin ölmekte olduğu ancak apoptoza özgü kro-

matin yoğunlaşmasından yoksun olduğu, bunun yerine geniş sitoplazmik vakuolizasyona ve otofagozomlara benzer yapıların oluşumuna sahip olduğu morfolojik bir fenotipi tanımlamak için kullanılır. Terimsel olarak mevcut öneriler, otofaji yoluna ait özel hedeflenmenin, söz konusu hücre ölümü yanıtını ortadan kaldırdığı ve ölümün, apoptoz gibi diğer programlanmış ölüm mekanizmalarını içermeden gerçekleştiği gösterilebilirse ancak o zaman kullanılması gerektiğini önermektedir [24,25]. Otofaji ve hücre ölümü mekanizmasının etkileşimi hala tam olarak anlaşılammıştır. Otofaji, özellikle kanserle ilgili olduğu için oldukça geniş ve değişkendir. Bununla birlikte, birçok kanserde otofaji, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olan bir süreçtir. Ve bu bölümde özellikle otofaji ve mide kanseri ilişkisi kurulurken bu tartışma göz önünde bulundurulacaktır.

Otofaji, 30'dan fazla farklı otofaji ile ilgili gen tarafından kodlanan çok sayıda protein kompleksini içeren karmaşık, aşamalı bir süreçtir. Makrotofaji, çeşitli hücre içi organel zarlarının, fagofor olarak bilinen veziküler zarın oluşumu ile başlar. Süreç devam ederken bu zarın tamamen kapalı, çift zarlı otofagozoma dönüşür. Otofajinin son aşamasında, otofagozom, otofagolizozomu oluşturmak için lizozomla birleşir. Burada veziküle alınan içerikler, lizozomun hidrolazları tarafından parçalanır ve oluşan makromoleküller, hücre tarafından yeniden kullanılmak üzere sitozole gönderir. Mikrotofaji, makrotofajiden daha spesifiktir ve mitokondri veya peroksizomlar gibi hasarlı organellerin yüzeyinde bulunan sinyal molekülleri tarafından tetiklenebilir ve bu organellerle lizozomların spesifik füzyonu ile sonuçlanır. Hangi organelin hedeflendiğine bağlı olarak, ortaya çıkan otofajik vezikül belirli bir adla anılır, örneğin, bir mitokondri, kullanılan terim mitofajidir veya bir peroksizom için peroksofaji terimi kullanılır. Şaperon aracılı otofaji olarak da bilinen seçici otofajide, sitoplazma içindeki proteinler, şaperon ve substratın amino asit dizisinde bulunan bir pentapeptit arasındaki etkileşim yoluyla sitozolik bir şaperon tarafından lizozomlarla füzyon için hedeflenir. Substrat proteinleri daha sonra bir lizozomal reseptör LAMP-2A'ya bağlanır ve parçalanmak üzere lizozoma taşınır [26].

Otofagozomun son hedefi lizozomdur. Lizozom, proteinler, lipidler, nükleik asitler, karbonhidratlar gibi çeşitli biyolojik makromoleküllerin bozunmasından sorumlu sitoplazmik bir organeldir. Lizozomda, makromoleküller hücreye ulaştığında birlikte işlev gören 60'tan fazla asit hidrolaz ve lizozomla ilişkili membran proteinleri (LAMP'ler) bulunduğu rapor edilmiştir. Lizozomun işlevi, optimal asit pH'ı 4,2-5,3 aralığına bağlıdır [27]. Burada pH'da meydana gelen artış ve LAMP1 ekspresyonunda ve buna bağlı yakın ilişkili faktörlerde aktivite azalmasına, sonuçta lizozomal fonksiyon bozukluğuna sebep olur.

Otofajide her adım o adıma özgü protein kompleksleri ile yönetilir. Memeli hücrelerindeki otofagozom oluşumunu başlatma kompleksi Unc51-benzeri kinaz-1 (ULK1) ve ULK2 focal yapışma kinaz ailesi etkileşimli proteini, ATG13 ve ATG101 ile birlikte iki yüksek düzeyde homolog protein kinaz içerir. Örneğin, glikoz veya nitrojen yoksunluğu durumlarında, 5'AMP aktive protein kinaz (AMPK) yolu aktive edilir. Tersine, besin bolluğu durumlarında, rapamiisin memeli hedefi (MTOR) ile ilişkili proteinler inhibe edilerek otofajiyi de inhibe etmiş olur. ULK kompleksi fagoforun gelişimi ve uzamasına yol açan hücresel kaynak için bazı protein-

lere ihtiyaç duyar. ATG, Beclin ve mikrotübül ile ilişkili protein hafif zincir 3 (LC) de dâhil olduğu çeşitli aktive edici proteinler ile birlikte otofagozom oluşumunu düzenler. LC3 ailesinin konjugasyonu sıklıkla otofajiyi değerlendirmenin ve ölçmenin bir yolu olarak kullanılır. LC3 proteinleri, otofaji tarafından bozunma için adaptör proteinler (yaygın olarak p62 olarak bilinir) yoluyla seçici olarak hedeflenen organelleri ve makromolekülleri ayırmada yardımcı olur. PE-konjuge LC3 proteinleri, lizozom ile birleşmede kritik öneme sahiptir ve lizozomal hidrolazların otofagozomlarda yutulmuş materyale erişimine izin vermek için iç otofagozom zarının bozunması için gereklidir. Lizozom ile füzyon, ATG14, SNARE protein sentaksin 17 (STX17) ve Rab GTPaz ailesi dâhil olmak üzere diğer proteinler tarafından da kontrol edilir [26,27].

Bu karmaşık hücrel mekanizma, örneğin MTOR yolu, ULK kompleksinin bileşenlerinin fosforilasyonunu etkileyecek şekilde değiştirildiğinde, akut sinyaller tarafından kontrol edilir. Çoğunlukla bu, açlığa veya belirli ilaçlara maruz kalmaya tepki olarak, hücrel stresin otofaji miktarında nasıl akut değişikliklere yol açtığını açıklar. Burada özet olarak ifade edilen otofaji sürecinde çok fazla ve karmaşık transkripsiyon faktörleri düzenleme ve kontrol olaylarında devreye girmektedir [27].

Mide kanserinde Apoptoz ve Otofaji

Mide kanseri tedavisine yönelik çalışmalarda apoptoz ve otofaji yollarını araştırmak önemli verilere yol açmıştır. MAPK'ler, hücre büyümesi, çoğalması ve otofaji dahil olmak üzere birçok süreçte vazgeçilmez roller oynar. Bu süreçte etkili olan MAPK yollarının mide kanserinde apoptoz ve otofaji ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [28]. Yapılan farklı çalışmalarda aşırı reaktif oksijenin üretilmesi mide kanseri hücrelerinde MAPK yollarının aktivasyonu yoluyla hücre ölümünü indükleyebileceğini de göstermiştir [29-31]. Ayrıca, bazı çalışmalar G2 fazında meydana gelen tutukluğun, MAPK yollarının aktivasyonu ile düzenlenebileceğini ortaya koymuştur [32,33]. Bazı kemoterapötik ajanların, mide kanseri baskılayıcı olarak işlev görebilen p38 yolunun aktive ederek apoptoz, otofaji ve mitotik G2/M fazının tutuklanmasını indüklediği bildirilmektedir [34]. MAPK yolağını düzenleyen pek çok kinaz protein bulunmaktadır. Bunlardan biri olan ERK yolağının aşırı aktive edilmesinin otofajiyi indüklediği ya da bloke ettiği ifade edilmektedir [35].

Diğer yandan AMPK yolu, otofaji, apoptoz, epitelyal-mezenkimal hücre hareketi düzenlenmesinde yaygın olarak yer alan, ökaryotik hücrelerde enerji dengesini korumak ve metabolizmayı düzenlemek için anahtar bir yoldur. Artan AMP/ATP oranı ile beslenmenin ve enerjinin tükenmesi durumunda, tümör baskılayıcı kinazlar ve mTORC1 inaktive olarak otofaji, AMPK aktivasyonunu ile uyarılır. Yetersiz beslenme durumunda da mTORC başka bir yoldan otofajiyi indüklemek için devreye girer [36].

Tümör baskılayıcı P53, hücre döngüsü durdurma, apoptoz, yaşlanma, çoğalma, DNA onarımı ve otofaji dâhil olmak üzere çoklu hücrel biyolojik süreçlere katılır. Nükleer P53 ekspresyonu, MTOR yolağı aracılığı ile otofajiyi indüklerken [37] stoplazmik p53 ün son za-

manlarda tartışmalı Beclin 1 protein ekspresyonunu baskılayarak otofajiyi durdurduğu ifade edilmektedir [38].

Mekanizma çinde rol alan proteinler, hem otofajiyi hem de tedavi direncini indükleyerek, otofajiyi inhibe ederek veya hem otofajiyi hem de tedavi direncini inhibe ederek etki gösterir. Elde edilen etki, otofaji ve tedavi direnci üzerindeki inhibitörleri veya aktivatörleri geliştirmek mide kanseri tedavi direncinin üstesinden gelmek için umut verici bir stratejidir. Yakın zamanda Beclin-1, ATG12, ATG5, p62, LC3-I, LC3-II ve benzeri gibi proteinlerin otofaji düzenleyici genleri düzenleyerek otofajiyi indükleyebildiği bildirilmiştir [39]. Aquaporinler (AQP'ler), küçük integral membran proteinlerinin bir ailesidir; bunların arasında AQP3, mide kanseri dokularında yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur [40].

Ras protein ailesinin yeni bulunan bir üyesi olan, embriyonik kök hücreler tarafından eksprese edilen Ras (ERas), mide, kolorektal ve meme kanserinde yüksek oranda eksprese edilir [41]. Tian ve arkadaşları 2019 yılında, ERas aşırı ekspresyonunun mTOR ve substratının fosforilasyon seviyesini önemli ölçüde arttırdığını, AKT/mTOR yolunu aktive ettiğini, mide kanseri hücrelerinde otofajik ve apoptotik akışı bloke ettiğini bildirmiştir. Buna karşılık, ERas'leri susturmanın otofajiyi arttırdığı ve mide kanseri hücrelerinin *in vitro* olarak tedavi duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur [41].

Otofajide otofagozom-lizozom füzyonunu bloke eden, RAB5 olarak da bilinen Rab5a, Rab küçük GTPaz ailesinin bir üyesidir. Rab5a ekspresyon seviyesinin mide kanseri hücrelerinde ilaç direnci ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Rab5a aşırı ekspresyonunun mTOR'un fosforilasyon seviyesini arttırdığı, LC3-II/I oranını azalttığı ve p62 ekspresyon seviyesini arttırdığı, böylece otofajiyi inhibe ettiği ve tedavi direncini indüklediği, oysa Rab5a yıkımının otofajiyi kolaylaştırdığı ve *in vitro* olarak tedavi direncini tersine çevirebildiği bulunmuştur [42].

Bir tür DNA hasarı onarım enzimi olan O⁶-metilguanin-DNA metiltransferazın (MGMT) DNA hasarı onarım bozukluklarında otofajiyi indüklediği bildirilmiştir [43]. Bu enzimin yüksek ifadesinin, mide kanserinin olumlu seyri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ifade etmektedir. MGMT ekspresyonu doza ve zamana bağlı bir şekilde etki edebilir. Örneğin MGMT'nin düşük ekspresyonu, sırayla, otofaji ve sisplatin direncini indükleyebilirken MGMT'nin aşırı ekspresyonu, otofajiyi inhibe edebilir ve *in vivo* ve *in vitro* olarak tedaviye bağlı direnci çevirebilir [43].

Canlılarda yüksek oranda korunmuş, 18-25 nükleotit uzunluğunda bulunan miRNA'lar birçok genin ekspresyonunu düzenleyen ve kanserde ilaç direncinin gelişimi ile ilgili çalışmalarda, otofaji ile ilgili genleri veya sinyal yollarını düzenleyerek mide kanserinde tedaviye karşı oluşan dirençte rol oynadığı bulunmuştur [44].

Bugüne kadar birçok miRNA'nın mide kanseri ve tedaviye direncinde etkili olduğu ifade edilmiştir (miR-874, miR-30, miR-181a, miR-23b-3p, miR-148a-3p, miR-495-3p, miR-361-5p ve miR-21). Örneğin miR-874, miR-30, miR-181a ve miR-23b-3p'nin ekspresyonu ilaca dirençli mide kanseri hücre dizilerinde ve mide kanseri dokularında aşağı regüle edildiği belirlenmiştir [45].

Bazı kodlayıcı olmayan RNA'lar (ncRNA), transkripsiyon ürünleri de çeşitlifizyolojik ve patolojik olayları düzenler. Otofaji ve ilaç direnci ile direk ilişkili olduğu bulunmuştur [46]. Burada bahsi geçen bu özel RNA'lardan HOTTIP, MALAT1 ve HULC ekspresyon seviyelerinin kemoterapiye dirençli mide kanserinde yükseldiği bulunmuştur. Özellikle HOTTIP'in BCL-2'nin ekspresyon seviyesini artırdığını ve Beclin-1'in ekspresyon seviyesini azaltabileceğini belirtmişlerdir. Daha ileri çalışmalar, HOTTIP aşırı ekspresyonunun otofajiyi inhibe ettiğini ve mide kanserinde tedavi direncini indüklediğini, HOTTIP'in susturulmasının ise mide kanseri hücrelerinin tedavi duyarlılığını artırdığını belirtmişlerdir [47,48].

SONUÇ

Son yıllarda hücre ölümünün apoptoz ve otofaji yönünden daha iyi anlaşılması, kanseri tedavi etmek konusunda yeni bilgilerin değerlendirilmesine hatta bu bilgilerin klinikte kullanılmasına yol açmıştır. Genel olarak burada da ifade edildiği gibi, yeni bulgular mide kanserinin tedaviye olan direncinde özellikle otofajinin ikili rolü için ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Otofaji, kanser hücrelerinin kemoterapi gibi tedavi yanıtı vermesini engelleyebilir, çoklu ilaç direncini artırabilir, ya da apoptozu teşvik edebilir ve ilaca direnci engelleyip kanser hücrelerini öldürebilir. Bu nedenle, otofaji inhibitörlerinin veya aktivatörlerinin geliştirilmesi, ilaç direncini tersine çevirmenin ve tedaviye olan duyarlılığı arttırmanın önemli bir yolu olabilir. Hem otofajinin hem de apoptozun mide kanserinde çoklu sinyal yollarını hedefleyerek hücre döngüsünü durdurmak ve apoptozu indükleyerek, kanseri önleyen tedavi yaklaşımlarını geliştirmek kaçınılmazdır. Son yıllarda biriken kanıtlar, antikanser moleküllerin apoptoz, otofaji ve tedaviye duyarlılık üzerindeki düzenleyici etkileri yönünden araştırmacılara yön vermektedir. Bu nedenle, doğal ürünlerin, kemoterapi ilaçlarının, apoptoz veya otofaji modulatorlerinin birlikte değerlendirilmesi özellikle ilaca dirençli kanserde umut verici bir etki gösterebilir. Bununla birlikte, tedaviye yönelik özel moleküllerin kanser hücrelerinde hedef aldığı noktaları belirlemek ve bu yaklaşımın klinik olarak mide kanser modellerinde etkinliğini ve güvenliğini incelemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009; 16 (1): 3-11.
2. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019; 43 (6): 582-592.
3. Mi XJ, Choi HS, Perumalsamy H, Shanmugam R, Thangavelu L, Balusamy SR, Kim YJ. Biosynthesis and cyto-toxic effect of silymarin-functionalized selenium nanoparticles induced autophagy mediated cellular apoptosis via downregulation of PI3K/Akt/mTOR pathway in gastric cancer. *Phytomedicine.* 2022; 26 (99): 154014.
4. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26 (4): 239- 57.

5. Nirmala JG, Lopus M. Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biol Toxicol.* 2020; 36: 145–164.
6. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35 (4): 495–516.
7. Kalkavan H, Green DR. Momp, cell suicide as a bcl-2 family business. *Cell Death Differ.* 2018; 25 (1): 46–55.
8. Ryan J, Letai A. Bh3 profiling in whole cells by fluorimeter or facs. *Methods.* 2013; 61(2): 156–64.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144 (5): 646–74.
10. Delbridge AR, Grabow S, Strasser A, Vaux DL. Thirty years of bcl-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16 (2): 99–109.
11. Mulcahy Levy JM, Thorburn A. Autophagy in cancer: moving from understanding mechanism to improving therapy responses in patients. *Cell Death Differ.* 2020; 27: 843–857.
12. Martinez MM, Reif RD, Pappas D. Detection of apoptosis: a review of conventional and novel techniques. *Anal Methods.* 2010; 2 (8): 996–1004.
13. Abdel Wahab SI, Abdul AB, Alzubairi AS, Mohamed Elhassan M, Mohan S. In vitro ultramorphological assessment of apoptosis induced by zerumbone on (HeLa). *J Biomed Biotechnol.* 2009; 2009: 769568.
14. Tinari A, Giammarioli AM, Manganelli V, Ciarlo L, Malorni W. Chapter one analyzing morphological and ultrastructural features in cell death. *Methods Enzymol.* 2008; 442: 1–26.
15. Sozmen F, Kucukoflaz M, Ergul M, Inan ZDS. Nanoparticles with PDT and PTT synergistic properties working with dual NIR-light source simultaneously. *RSC Advances.* 2021; 11 (4): 2383–2389.
16. Jamali T, Kavooosi G, Safavi M, Ardestani SK. In-vitro evaluation of apoptotic effect of OEO and thymol in 2D and 3D cell cultures and the study of their interaction mode with DNA. *Sci Rep.* 2018; 8: 15787.
17. Balvan J, Krizova A, Gumulec J, Raudenska M, Sladek Z, Sedlackova M, et al. Multimodal holographic micro-copy: distinction between apoptosis and oncosis. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0121674.
18. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res.* 2014; 24 (1): 9–23.
19. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 1993; 333 (1–2): 169–74.
20. Mancias JD, Kimmelman AC. Mechanisms of selective autophagy in normal physiology and cancer. *J Mol Biol.* 2016; 428 (9) Pt A: 1659–80.
21. Yang A, Rajeshkumar NV, Wang X, Yabuuchi S, Alexander BM, Chu GC, et al. Autophagy is critical for pancreatic tumor growth and progression in tumors with p53 alterations. *Cancer Discov.* 2014; 4 (8): 905–13.
22. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011; 25 (8): 795–800.
23. Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Autophagy in cancer metastasis. *Oncogene.* 2017; 36 (12): 1619–30.
24. Wen X, Klionsky DJ. At a glance: A history of autophagy and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020; 66: 3–11.

25. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19 (1): 107-20.
26. Li X, He S., Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer.* 2020; 19: 12.
27. Ballabio A, Bonifacino JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(2): 101-118.
28. W Li, M Fan, Y Chen, Q Zhao, C Song, Y Yan et al. Melatonin induces cell apoptosis in AGS cells through the activation of JNK and P38 MAPK and the suppression of nuclear factor-kappa B: a novel therapeutic implication for gastric cancer *Cell. Physiol. Biochem.* 2015; 37(6): 2323-2338.
29. X Chen, X Zhang, L Wang, P Cao, V Rajamanickam, C Wu et al. Curcuminoid B63 induces ROS-mediated pa-raptosis-like cell death by targeting TrxR1 in gastric cells. *Redox Biol.* 2019; 21: 101061.
30. Y Zhu, Y Jiang, L Shi, L Du, X Xu, E Wang et al. 7- O -Geranylquercetin induces apoptosis in gastric cancer cells via ROS-MAPK mediated mitochondrial signaling pathway activation *Bio-med. Pharmacother.* 2017; 87: 527-538.
31. Hui KF, Yeung PL, Chiang AKS. Induction of MAPK- and ROS-dependent autophagy and apoptosis in gastric carcinoma by combination of romidepsin and bortezomib. *Oncotarget.* 2016; 7(4): 4454-4467.
32. Wang Y, Liu J, Cui J, Xing L, Wang J, Yan X, Zhang X. ERK and p38 MAPK signaling pathways are involved in ochratoxin A-induced G2 phase arrest in human gastric epithelium cells. *Toxicol Lett.* 2012; 209 (2): 186-92.
33. Xing X, Wang J, Xing LX, Li YH, Yan X, Zhang XH. Involvement of MAPK and PI3K signaling pathway in sterig-matocystin-induced G2 phase arrest in human gastric epithelium cells. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55 (5): 749-60.
34. Yuan JP, Wang GH, Ling H, Su Q, Yang YH, Song Y, et al. Diallyl disulfide-induced G2/M arrest of human gastric cancer MGC803 cells involves activation of p38 MAP kinase pathways. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (18): 2731-4.
35. Xu JL, Yuan L, Tang YC, Xu ZY, Xu HD, Cheng XD, Qin JJ. The Role of Autophagy in Gastric Cancer Chemore-sistance: Friend or Foe? *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 621428.
36. Bakula D, Müller AJ, Zuleger T, Takacs Z, Franz-Wachtel M, Thost AK, Brigger D, Tschan MP, Frickey T, Robenek H, Macek B, Proikas-Cezanne T. WIPI3 and WIPI4 β -propellers are scaffolds for LKB1-AMPK-TSC signalling circuits in the control of autophagy. *Nat Commun.* 2017; 8: 15637.
37. Gao A, Li F, Zhou Q, Chen L. Sestrin2 as a potential therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2020; 159: 104990.
38. Mrakovcic M, Fröhlich LF. p53-Mediated Molecular Control of Autophagy in Tumor Cells. *Biomolecules.* 2018; 8 (2): 14.
39. Nie Y, Liang X, Liu S, Guo F, Fang N, Zhou F. WASF3 Knockdown Sensitizes Gastric Cancer Cells to Oxaliplatin by Inhibiting ATG12-Mediated Autophagy. *Am J Med Sci.* 2020; 359 (5): 287-295.
40. Moosavi MS, Elham Y. Aquaporins 1, 3 and 5 in Different Tumors, their Expression, Prognosis Value and Role as New Therapeutic Targets. *Pathol Oncol Res.* 2020; 26 (2): 615-625.

41. Tian H, Wang W, Meng X, Wang M, Tan J, Jia W, Li P, Li J, Zhou Q. ERas Enhances Resistance to Cisplatin-Induced Apoptosis by Suppressing Autophagy in Gastric Cancer Cell. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 7: 375.
42. Xu W, Shi Q, Qian X, Zhou B, Xu J, Zhu L, Feng L, Jin H, Wang X. Rab5a suppresses autophagy to promote drug resistance in cancer cells. *Am J Transl Res.* 2018; 10 (4): 1229-1236.
43. Lei Y, Tang L, Hu J, Wang S, Liu Y, Yang M, Zhang J, Tang B. Inhibition of MGMT-mediated autophagy suppression decreases cisplatin chemosensitivity in gastric cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020; 125: 109896.
44. Jamali Z, Taheri-Anganeh M, Shabaninejad Z, Keshavarzi A, Taghizadeh H, Razavi ZS, Mottaghi R, Abolhassan M, Movahedpour A, Mirzaei H. Autophagy regulation by microRNAs: Novel insights into osteosarcoma therapy. *IUBMB Life.* 2020; 72 (7): 1306-1321.
45. Huang H, Tang J, Zhang L, Bu Y, Zhang X. miR-874 regulates multiple-drug resistance in gastric cancer by targeting ATG16L1. *Int J Oncol.* 2018; 53 (6): 2769-2779.
46. Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, Mo S, Qin JJ, Cheng XD. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance. *Mol Cancer.* 2020; 19 (1): 96.
47. YiRen H, YingCong Y, Sunwu Y, Keqin L, Xiaochun T, Senrui C, Ende C, XiZhou L, Yanfan C. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer. *Mol Cancer.* 2017; 16 (1): 174.
48. Zhao R, Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, Yang Y, Sun Y, Zheng X, Qu A, Umwali Y, Zhang Y. HOTTIP Predicts Poor Survival in Gastric Cancer Patients and Contributes to Cisplatin Resistance by Sponging miR-216a-5p. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 348.

MİDE KANSERİ KARSİNOGENEZİ VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

Stomach Cancer Carcinogenesis and Molecular Basics

Nihal İnandıklıoğlu

Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Yozgat Bozok University, 66200,
ORCID ID: 0000-0001-7137-3929

ÖZET

Mide kanseri mortalitesi yüksek kanserlerden biri olup hastaların büyük bir kısmı tanı anında ileri evre olarak saptanmakta ve kötü prognoz göstermektedir. Kötü prognoz en önemli nedeni tanının geç evrelerde konulmasıdır. Genellikle olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %30'un altında gözlenmektedir. Mide kanseri karsinogenezi çok basamaklı, çok faktörlü, çevresel ve genetik faktörlerin kompleks ilişkisini taşıyan bir süreçtir. Çevresel faktörler arasında Helikobakter pylori enfeksiyonu, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, yüksek tuz tüketimi, sigara içimi ve düşük meyve ve sebze tüketimi gibi faktörler sıralanabilir. Genetik analizler sonucunda heterozigotluk kaybı (LOH), kromozomal anomaliler, polimorfizm, metilasyon paterni değişimi, mikrosatellit instabilitesi, micro RNA'lar ve onkogenlerde, tümör süpresör genlerde, hücre siklusu düzenleyici moleküllerde meydana gelen mutasyonlar gibi birçok genetik ve epigenetik değişimlerin mide karsinogenezinde etkin rol aldığı saptanmıştır. Moleküler biyolojik tekniklerin son birkaç yılda ilerlemesiyle birlikte, araştırmacılar onkogen mekanizmalarına ilişkin arayışlarını artırdı. İyi bilinen patojenik faktörün yanı sıra, çeşitli deneysel prosedürler, hücre büyümesi ve sinyal yollarındaki hücre döngüsü genleri de dâhil olmak üzere çok sayıda onkogen ve tümör baskılayıcı gen tespit edildi. Spesifik genlerin ve/veya genetik paternlerin daha iyi tanımlanması mide kanserinin erken tespiti için ve hedefe yönelik tedaviyi geliştirmek için önemli bir aşamadır. Moleküler ve genetik profillerin bu karmaşıklığının iyi organize edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavinin kesin stratejilerine yeni bir yol açacaktır. Bu nedenle biyobelirteçleri tanımlamak ve mevcut terapötik rejimlerle karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahip, daha etkili ve spesifik tedaviler geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Genetik; Karsinogenez; Mide kanseri; Moleküler genetik

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the cancers with high mortality and most of the patients are diagnosed as advanced stage at the time of diagnosis and show a poor prognosis. The most important reason for the poor prognosis is the late diagnosis. Generally, 5-year survival rate is observed below 30% in cases. Gastric cancer carcinogenesis is a multi-step,

multifactorial process with a complex relationship between environmental and genetic factors. Environmental factors include *Helicobacter pylori* infection, Epstein-Barr virus infection, high salt consumption, smoking, low fruit and vegetable consumption. As a result of genetic analysis, it has been determined that many genetic and epigenetic changes such as loss of heterozygosity (LOH), chromosomal abnormalities, polymorphism, methylation pattern change, microsatellite instability, micro RNAs and mutations in oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulatory molecules play an active role in gastric carcinogenesis. Researchers have increased their search for oncogenesis mechanisms with the advancement of molecular biological techniques in the last few years. Besides the well-known pathogenic factor, various experimental procedures and numerous oncogenes and tumor suppressor genes were identified, including cell cycle genes in cell growth and signaling pathways. Better identification of specific genes and/or genetic patterns is an important step for early detection of gastric cancer and for developing targeted therapy. Well-organized this complexity of molecular and genetic profiles will open a new avenue for precise strategies of personalized therapy. Therefore, more studies are needed to identify biomarkers and develop more effective and specific treatments with fewer side effects compared to current therapeutic regimens.

Keywords: Genetics; Carcinogenesis; Gastric Cancer; Molecular Genetics

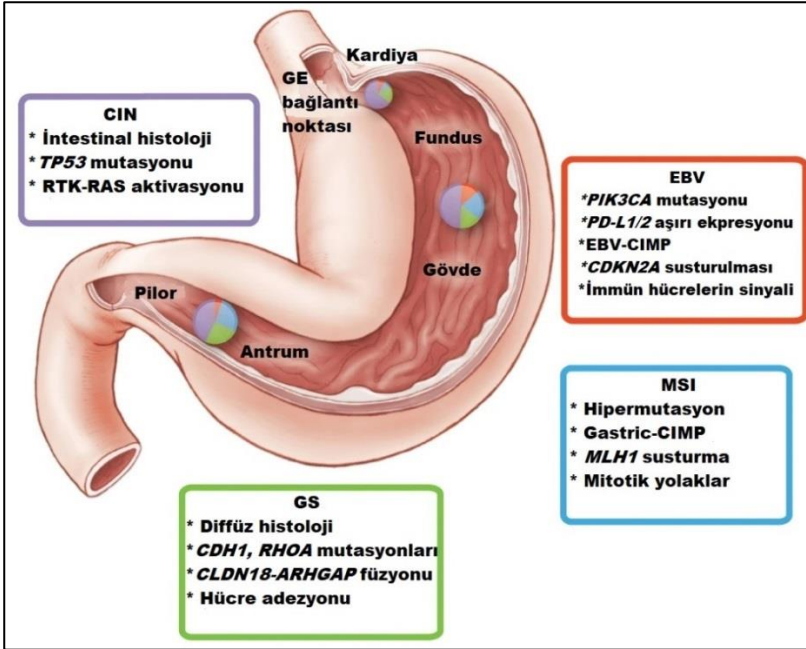
GİRİŞ

Dünya genelinde mide kanseri akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserlerinden sonra beşinci ve mortalite sıralamasında ise akciğer ve kolorektal kanserler sonrası üçüncü sırada yer almaktadır [1]. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü, Türkiye’de ise en sık görülen beşinci kanser türüdür [2].

Mide kanseri hem çevresel hem de genetik birçok faktörden etkilenen multifaktöriyel bir solid tümördür. Aile öyküsü, diyet, alkol tüketimi, sigara kullanımı, *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları gibi risk faktörleri mide kanserinde önemli bir etkiye sahiptir [3]. Mide kanserlerinin %95’ini adenokarsinom, %5’ini karsinoid tümör, lenfoma, sarkom ve yassı hücreli karsinom oluşturur. Lauren sınıflandırmasında mide kanserleri hücresel ve epidemiyolojik farklılıklarına göre intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Mide kanserlerinin yaklaşık %90’ı sporadik olarak gelişirken, %10’u herediter faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır [4]. Familial adenomatöz polipozis (FAP), Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghers, Cowden ve juvenil polipozis gibi sendromlar herediter mide kanseri predispozisyon sendromları içerisinde yer alır [5].

Mide karsinogenezi sırasında onkogenlerin aktivasyonu; tümör baskılayıcı genlerin, DNA onarım genlerinin ve hücre adezyon moleküllerinin inaktivasyonu; büyüme faktörlerinin, reseptörlerin ve matriks metalloproteinazların aşırı ekspresyonu ve hücre döngüsü düzenleyicilerindeki farklılıklar gibi genetik ve moleküler bir dizi değişiklikler gerçekleşir [6,7]. Heterozigotluk kaybı (LOH), tümör baskılayıcı genlerdeki nokta mutasyonları ve CpG adası

metilasyonu ile tümör baskılayıcı genlerin susturulması mide kanseri hastalarında yaygın olarak görülen genetik ve epigenetik değişikliklerdir. Genetik polimorfizmin kanser gelişimine yakınlığı kısmen belirlediği bilinmekle birlikte insan telomeraz revers transkriptazının (hTERT) ekspresyonu ve telomeraz aktivitesi de karsinogenezi karakterize etmektedir [7]. Mide karsinogenezinde genetik ve epigenetik heterojen bir süreç olması, bu süreçlerin birçoğunun çeşitli kanser türlerinde ortak olması ve mide tümörlerinde net bir mutasyon paterni olmaması moleküler sınıflandırma sistemi oluşturulmasını sağlamıştır. Kanser Genom Atlası (TCGA) konsorsiyumunun yaptığı moleküler temelli çalışmalar sonucunda mide kanseri 1-EBV pozitif vakalar, 2-Mikrosatellit instabil (MSI) vakalar, 3-Genomik stabil (GS) vakalar ve 4-Kromozomal instabil (CIN) vakalar olmak üzere dört kategoriye ayrılmıştır (Şekil-1) [8]. Bu sınıflandırma histopatolojiye önemli katkılar sunduğu gibi araştırmacıların mide kanserine yönelik tedaviler geliştirme konusuna genomik anlamda rehberlik etmiştir.

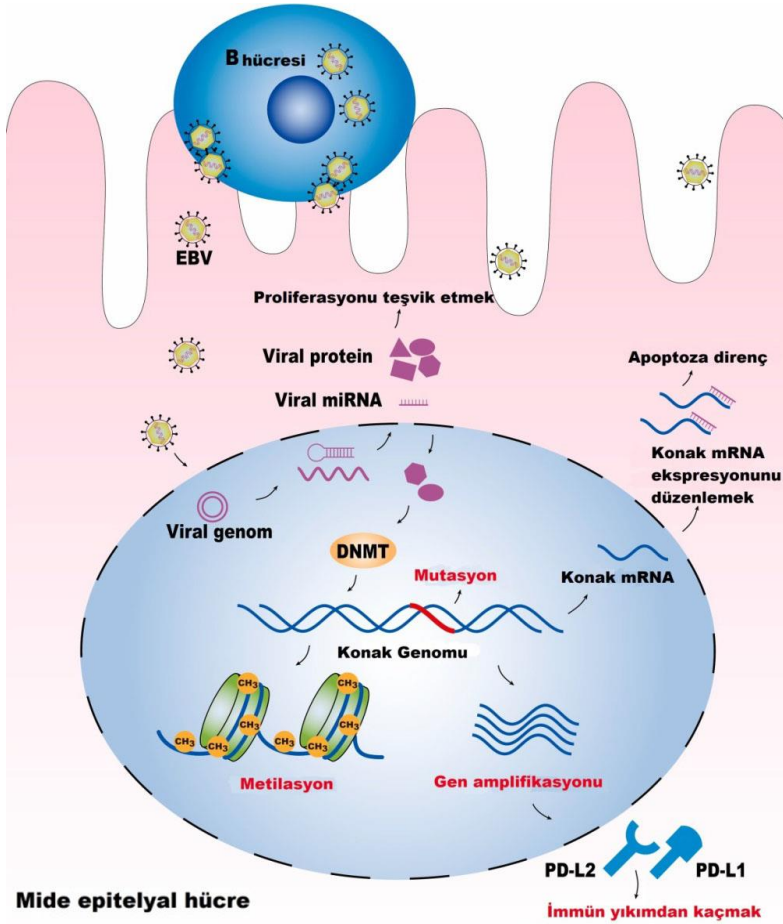


Şekil-1: Mide kanseri alt tiplerinin temel özellikleri (Kaynak: AJ Bass et al. Nature 000, 1-8 (2014) doi: 10.1038/nature13480).

EBV MOLEKÜLER ALT TİP

Mide tümörlerinin %9'u bu grupta yer almaktadır. EBV yetişkin popülasyonun %90'ından fazlasını enfekte eden, Burkitt lenfomada keşfedilen bir herpes virüsüdür. EBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş EBV pozitif (+) mide kanseri malign bir kanser olup mide kanserlerinin %5-10'unu etkilemekte ve mide kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir [9]. EBV, B lenfositleri aracılığıyla mide epitel hücrelerine giriş yapar (Şekil-2) [10]. EBV mide kanserlerinde kanser oluşumu ile ilişkili genlerin promotör bölge CpG adalarında metilasyonu tetiklemektedir. EBV+ tümörler, TCGA konsorsiyumu tarafından bildirilen herhangi bir

kanserden daha yüksek bir DNA hipermetilasyonu prevalansına sahiptir [8]. DNA hipermetilasyonuna sahip EBV+ mide kanseri genellikle fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim alfa (PIK3CA), AT-zengin etkileşen domain 1A (ARID1A), tümör protein 53 (TP53) mutasyonları ve programlanmış ölüm ligandı 1/2 (PD-L1/2) aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir [11,12]. Buna ek olarak test edilen tüm EBV+ tümörlerde sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) promotör hipermetilasyonu da tespit edilmiştir [8].



Şekil-2: Mide kanseri onkogeneğinde EBV ve konak genomların rolü (Kaynak: Yang J et al. *Cancer Letters* 191-199 (2020) doi: 10.1016/j.canlet.2020.09.019)

PIK3CA, fosfatidil inositol kinazın katalitik alt birimini kodlayan bir gendir. PIK3CA geni hücre büyümesi, motilite ve sağ-kalımda rol oynar. ARID1A geni de kromatin yapısını değiştirerek belirli genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. TP53 hücre siklusunda önemli bir transkripsiyon faktörü olup, kaybı veya inaktivasyonu en sık görülen genetik değişikliktir [12]. Ayrıca EBV+ mide kanserlerinde Janus kinaz 2 (JAK2) genini içeren kromozomal bölgede gen kopya sayısında artış saptanmıştır. JAK2 proteini hücre büyümesini,

hücre bölünmesini kolaylaştırır ancak JAK2'nin artan ekspresyonu kontrolsüz hücre büyümesini aktive eder. Amplifikasyon bölgesi bağışıklık yanıtlarını baskılayan PDL1 ve PDL2 genlerini içerir [8]. PDL1 ve PDL2 T hücrelerinin bağışıklık mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynayan kontrol noktası reseptörü olan PD1 (programlanmış hücre ölüm protein1) protein ligandlarıdır. T hücre fonksiyonları, PD1 ve onun ligandı olan PDL1 ve/veya PDL2 arasındaki etkileşime bağlı olarak inhibe edilir. Genlerin aşırı ekspresyonu T hücre tükenmesine yol açar ve tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olur [13]. Bu bulgular EBV+ mide kanseri tedavisi için JAK2 inhibitörlerinin ve PDL1/2 antagonistlerinin değerlendirilmesini desteklemektedir [8].

EBV+ mide kanserleri farklı patolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, spesifik klinik belirtilere sahip değildir. EBV+ mide kanserleri ile lenf nodu metastazı arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [14]. EBV+ mide kanseri insidansının 60 yaş altındaki hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır [15]. EBV+ mide kanserlerinin diğer mide kanseri alt gruplarına göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. PDL1 tümör hücre ekspresyonu erkeklerde EBV+, mikrosatellit instabil, proksimal yerleşimli, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) veya PIK3CA mutasyonu gösteren mide kanserlerinden daha sık saptanmıştır [16]. EBV+ mide kanserinde PDL1 ve PD1 proteinlerinin yüksek ekspresyonundan dolayı bu tümörler immün kontrole özgü spesifik inhibitörler ile tedavi edilebilmektedir [17]. PDL1 aşırı ekspresyonu, hedefe yönelik terapiye verilen yanıtın tahmini bir biyolojik belirleyicisidir. PD1/PDL1 yolunu hedeflemek, mide kanser tedavisi için umut vericidir [18]. Bu yüzden, EBV+'liğin mide kanserlerinde belirlenmesi tedavi seçeneğinin oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır.

MSI MOLEKÜLER ALT TİP

MSI moleküler alt gruptaki tümörler mide kanserlerinin %22'sini oluşturmaktadır. MSI tümörler, karakteristik hipermutasyon fenotipi ve MutL Homolog 1 (MLH1) genin aşağı regülasyonunu gösterir [8]. Mikrosatellitler tüm genom içerisinde yer alan kısa tekrar dizileridir. Genomlarda rastgele dağılmayan, 1-6 nükleotid dizi tekrarlarıdır ve esas olarak DNA polimerazların sentezi sırasında etkili bir şekilde bağlanamaması nedeniyle, DNA çoğaltma hatalarına eğilimlidirler [19]. MSI, tümör süpressör genlerin inaktivasyon mekanizmalarından birisi olmayıp koruyucu genler içerisinde bulunan ve mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH1 ve MutS Homolog 2 (MSH2) gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar. DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar gözlemlenir. Bu da MSI gelişimi ile sonuçlanır [8,20].

DNA yanlış eşleşme tamir geni olan MLH1'in transkripsiyonel susturulmasına neden olan promotor metilasyonu veya mikrosatellit bölgelerinde meydana gelen delesyonlar veya insersiyonlar sonucu gelişir. MLH1'in bastırılması mikrosatelit kararsızlığı olarak da bilinen genomik kararsızlığa neden olur. Yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülür [8]. MSI, birçok onkogenik sinyal proteini kodlayan genlerin mutasyonlarına neden olarak hücre sinyal iletimi gibi birçok fonksiyonel süreci etkilemektedir. MSI sahip mide kanserleri, CpG-ada

metilator fenotipini (CIMP) taşıyan yüksek mutasyonlu tümörlerdir. Bu alt grup tümörler, bütün mide kanserlerinin yaklaşık %45'inde gözlenir ve kadınlarda daha yüksek görülme oranına sahiptir. MSI mide kanserleri genellikle DNA yanlış eşleşme onarım proteinini kodlayan MLH1 geninin susturulması, PIK3CA ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları ile karakterizedir. MSI mide kanserlerinin tanımlanmasında, immünohistokimyasal olarak MLH1, postmayotik segregasyon artışı homolog 2 (PMS2), MSH2 ve MSH6 ekspresyon analizi ve mononükleotid tekrarları BAT-25, BAT-26, NR-21 ve NR-24 mononükleotid belirteçleri ile fragman analizleri yapılmaktadır [21]. MSI'nin moleküler sınıflandırmasını standardize etmek için 2 mononükleotid tekrarı (BAT26 ve BAT25) ve 3 dinükleotid tekrarı (D5S346, D2S123 ve D17S250) olmak üzere 5 mononükleotid içeren panel geliştirilmiştir. Analiz edilen lokusların >30%'unda insersiyon ve delesyon 5 markerin 2 veya daha fazlasında kararsızlık gösterirse "MSI Yüksek"; 5 markerden sadece biri test edilen lokusların %10-30'unda kararsızlık gösteriyorsa "MSI Düşük" ve hiçbir lokasyonda kararsızlık göstermiyorsa "MSI Stabil" olarak karakterize edilir [19].

MSI mide kanserleri spesifik özellikler gösterir. Kadın popülasyonunda ve ileri yaşlarda görülürler, distal midede yer alırlar, intestinal histolojik alt tipe sahiptirler, NO ve TNM I-II evre gruplarında görülürler [18]. MSI durumu, bu alanda yapılan analizlerin klinik/patolojik parametreleri ve prognozu etkileyip etkilemediği hala tartışılmaktadır. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar ile az sayıda lenf nodu metastazı oluşturduğu, ileri yaşlı hastalarda yaygın gözleendiği, intestinal tip ve düşük MSI olan tümörlerin daha iyi bir sağ kalım gösterdiği belirlenmiştir [22]. MSI tümörler, daha düşük lenf nodu metastazı ve seroza invazyonu yapma prevalansı ile ilişkili olarak ileri evre hastalarda bile uzun süreli prognoza sahiptirler. İleri evre mikrosatellit instabil hastalar, diğer mide kanser tipleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, hastalık aynı aşamada olmasına rağmen, sağ kalım oranları daha yüksektir [23].

GENOMİK STABİL MOLEKÜLER ALT TİP

Tümörlerin %20'sini oluşturan üçüncü alt gruptaki tümörlerin, düşük düzeyde somatik kopya sayısı değişikliklerine sahip oldukları ve genomik olarak stabil oldukları düşünülmektedir. Genomik stabil moleküler alt tip somatik mutasyonlar içerir. 50 yaş ve altındaki hastalarda daha yaygın gözlenmekle birlikte diffüz histolojik fenotipe sahiptir [24]. Ayrıca mide epitel hücrelerinin adhezyon gelişiminin genomik kararlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Genomik stabil tümörler, neredeyse diploid tipler olup anjiyogenez ile ilişkili Ras homolog aile üyesi-A (RHOA) ve hücre yapışmasında rol oynayan Cadherin-1 (CDH1) genlerinde nokta mutasyonu içerir ve GTPaz aktive edici proteinlerle füzyon gösterir [8].

CDH1 geni kromozomun 16q22.1 üzerinde yer alan bir tümör baskılayıcı gendir. Bu gen, 120 kDa'lık E-Kaderin proteinini kodlar. E-Kaderin proteini, kaderin adı verilen yüksek oranda korunmuş bir transmembran glikoprotein ailesine aittir. Karsinogenez oluşumundaki CDH1 mutasyonlarının mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir [26]. E-kaderin-katenin kompleksi β -katenin, RhoGTPaz, NF- κ B ve EGFR gibi çeşitli sinyal yolları ile etkileşime girerek gelişim ve karsinogenez sürecinde önemli rol oynamaktadır [27]. CDH1 gen mutasyonu ve bununla ilişkili olarak E-Kaderin protein kaybı, genetik ve epigenetik değişiklikler epitel hü-

re-hücre yapışma potansiyelini kaybederek hücre yapısında değişikliklere, anormal stromal etkileşimlere ve ayrıca hücre göçü ve sinyalleşmenin değişmesine neden olarak tümör oluşumunu destekler [28]. CDH1 geninde meydana gelen mutasyon kısa ve işlevsel olmayan protein üretimine neden olmaktadır. Bu durum kaderin-katenin kompleksinin bozulmasına, hücre bağlantılarının kaybolarak hücre hareketliliğinin artmasına, kontrol edilemeyen hücre bölünmesine ve tümörün metastatik kabiliyetinin artmasına sebep olur [29]. CDH1 genindeki germ hattı mutasyonları, herediter diffüz mide kanserinde tanımlanır ve diffüz tip mide kanserine benzer histopatolojik özelliklere yol açar. CDH1 mutasyonu taşıyan erkeklerde 80 yaşına kadar gastrik kanserin kümülatif riski ilerlemiş gastrik kanser için %83'tür. Ne yazık ki, metastatik herediter diffüz mide kanseri hastaları, diğer sporadik mide kanseri ile karşılaştırıldığında daha düşük sağ kalım gösterir [30]. E-kaderin/katenin-EGFR etkileşiminin herediter diffüz mide kanseri ile yakından ilişkili olduğu saptandı. EGFR ve PI3K kinaz inhibisyonuna karşı artan hassasiyet, CDH1 germline mutasyonları olan herediter diffüz mide kanseri ailelerinde E-kaderin/katenin-EGFR etkileşiminin kaybıyla indüklenmiş, bu durumda bu inhibitörlerin yakın gelecekte herediter mide kanseri hastalarında hedeflenen tedavi için çekici bir araç olacağını düşündürmüştür [31]. Somatik CDH1 geni epigenetik ve yapısal değişiklikler gösteren gastrik kanserli hastalar, kötü bir genel sağ kalıma sahiptir. Bu bulgu, tanısız/preoperatif biyopside CDH1 geni epigenetik ve yapısal değişikliklerin varlığının klinikte yararlı biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini gösterir. Hastaların kan örneklerinde CDH1'in promotör metilasyonu tanısız rolü incelendiğinde, ilginç bir şekilde CDH1'in promotör metilasyonunun hastalarda iyi bir biyobelirteç adayı olabileceğini ifade edilmiştir [32].

RHOA geni aktif olmayan GDP'ye bağlı ve aktif GTP'ye bağlı durumlar arasında geçiş yapan ve sinyal iletim basamaklarında moleküler anahtarlar olarak işlev gören küçük GTPaz Rho ailesinin bir üyesini kodlar. Rho proteinleri, aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini teşvik eder ve hücre şeklini, bağlanmasını ve hareketliliğini düzenler. Bu genin aşırı ekspresyonu, tümör hücresi proliferasyonu ve metastazi ile ilişkilidir. Birden fazla alternatif splicing varyantı tanımlanmıştır. Plazma membran reseptörlerini fokal adezyonlar ve aktin stres liflerinin birleşimine bağlayan bir sinyal iletim yolunu düzenler [33]. Hücre döngüsü sitokinezi sırasında miyozin kontraktıl halka oluşumu için gerekli olan mikrotübül bağımlı bir sinyalde yer alır. Bölünme çizgisi oluşumunda önemli bir rol oynar. Keratinosit hücre-hücre adezyonunun apikal bağlantı oluşumu için gereklidir [34]. RHOA nokta mutasyonlarının büyük çoğunluğu intestinal tip mide kanseri ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen genomik kararlılık moleküler alt tipinin, klinik öneminin belirlenebilmesi için ileri moleküler analizlerin gerçekleştirilmesi bilgilerimizi daha da aydınlatacaktır.

KROMOZOMAL İNSTABİL MOLEKÜLER ALT TIP

Tümörlerin %50'si gibi büyük çoğunluğu kromozomal instabil alt tip ile karakterizedir ve hem kromozom sayılarında hem de yapısında değişikliklere sebep olan sitogenetik anomalileri kapsar. Kromozomal moleküler alt tip, anöploidi ve poliploidi olarak sayısal, kromozom delesyonu veya amplifikasyonu olarak yapısal anomaliler sonucu DNA içeriğindeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır [25,35]. Kromozomal instabil tümörler genellikle P53

mutasyonu, EGFR, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2), HER2 ve hepatosit büyüme faktörü reseptörü (MET) olmak üzere reseptör tirozin kinazları kodlayan genlerdeki amplifikasyonlar ve mutasyonlar ile karakterizedir [8,25].

P53, kromozom 17p13.1 üzerinde bulunan TP53 geni tarafından kodlanır. DNA hasarı olduğunda hücresel döngüyü durdurup apoptoza neden olan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Genomik istikrarı koruyan transkripsiyon faktörü olarak çalışan bir nükleer proteindir. Mutasyonlar ve metilasyonlar genin fonksiyon hasarına neden olan genetik mekanizmalardır. Aynı tümördeki TP53 mutasyonlarının heterojenliği genin çoklu mutasyonlarının bir sonucu olarak tespit edilir [36]. Araştırmalarda bir çalışmada intestinal tipte diffüz tipe oranla daha yüksek oranda TP53 mutasyonu prevalansı saptanırken, bir başka çalışmada iki tipte benzer TP53 mutasyonu prevalansı bildirilmiştir [37]. Lenf nodu metastazı ile p53 aşırı ekspresyonu arasındaki ilişkinin sağ kalıma etkisi hala tartışmalıdır. Bu anlamda, p53 güvenilir bir prognostik belirteç olarak kabul edilemez [38].

HER2, EGFR ailesine ait dört reseptör tirozin kinazdan (RTK) biridir. Kromozom 17q21 üzerinde bulunan bir protoonkogen olan ERBB2 tarafından kodlanır. HER2 birçok dokuda eksprese edilir ve bu dokulardaki ana rolü aşırı/kontROLSÜZ hücre büyümesini ve tümör oluşumunu kolaylaştırmaktır. HER2'nin bilinen bir doğrudan aktive edici ligandı yoktur. Yapısal olarak aktive edilmiş bir durumda olabilir veya HER1 ve HER3 gibi diğer aile üyeleri ile heterodimerizasyonla aktif hale gelebilir. Homodimerizasyon veya heterodimerizasyon, reseptörlerin sitoplazmik alan içindeki tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu ile sonuçlanır. Başta mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz C (PKC) olmak üzere hücre proliferasyonu, hayatta kalma, farklılaşma, anjiyogenez ve invazyon ile sonuçlanan çeşitli sinyal yollarını başlatır [39]. Mide kanserli hastalarda HER2'nin aşırı ekspresyonu %10 ila %30 arasında rapor edilmiş olup kötü prognoz ve daha agresif bir hastalık ile ilişkilendirilmiştir [40]. 200 tümörde yapılan bir çalışmada, tümörlerin %23'ünde immunohistokimya ile HER2 aşırı ekspresyonu ve %27'sinde FISH ile HER2 amplifikasyonu bulunmuştur [41]. 166 mide kanseri hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, HER2 aşırı ekspresyonunun en yaygın olarak gastroözofageal bağlantı (GEJ) tümörlerinde ve bağırsak tipi histolojiye sahip tümörlerde bulunduğunu tespit edilmiştir [42]. GEJ tümörlerinde ve bağırsak alt tipinde daha yüksek HER2 pozitifliği oranı gözlemlenmiştir [43]. Dahası, HER2 aşırı ekspresyonunun mide kanserinde daha kötü sonuç ile doğrudan ilişkili olduğu, bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğu ve HER2 boyama yoğunluğu tümör boyutu, serozal invazyon ve lenf nodu metastazları ile korelasyon gösterdiği saptandı [44].

FGFR ailesi FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu reseptörler, yüksek afiniteli ligandları fibroblast büyüme faktörlerine bağlanır. FGFR geni amplifikasyonu reseptörün aşırı ekspresyonunu, kromozomal translokasyonu, nokta mutasyonunu veya artmış kinaz aktivitesini indükler. FGFR sinyal yolu mitogenez, farklılaşma, hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve invazyon gibi çeşitli temel hücresel davranışlara ve hücre sel süreçlere aracılık eder [45]. Gastrik kanserlerde FGFR2'nin aşırı ekspresyon sıklığı (%31.1) EGFR (%23.5), HER2 (%11.8) ve MET'den (%24.9) daha yaygındır. Bu nedenle

FGFR'ler, hedeflenen antikanser ajanlar arasında terapötik aday olarak dikkat çekmektedir [46]. FGFR2 amplifikasyonunun daha yüksek pT evresi, daha yüksek pN evresi, lenf nodu metastazı ve genel olarak kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur [47]. S-1 ile küratif cerrahi ve adjuvan kemoterapi uygulanan evre II/III hastalarda FGFR ekspresyonunun 5 yıldan fazla nüksetme oranı ile pozitif ilişkili olduğunu tanımlamıştır [48]. Bu sonuç bize, FGFR2'nin ilerlemiş mide kanseri için küratif rezeksiyonlu hastalarda S-1'in adjuvan tedavisinin uzun vadeli başarısızlığını öngörmek için biyobelirteç olabileceğini gösterir.

MET, hepatosit büyüme faktörü/scatter faktörü (HGF/SF) için reseptör olarak tanımlanan bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. MET aktivasyonu kanser hücresi büyümesi, anjiyogenez, göç ve metastazlara yol açan çeşitli sinyal iletim basamaklarını fosforile eder. MET amplifikasyonun ve/veya proteinin aşırı ekspresyonunun karsinogenez, terapi etkinliği ve mide kanseri ile ilgili olduğu bildirilmiştir. HGF aktivitesinin ölçümü ve değerlendirilmesi, tümör metastazını ve ilaç direncini harekete geçiren tümör mikroçevresini anlamada çok önemli bir rol oynamıştır [49]. MET ekspresyonunun lenfatik damar invazyonu ve zayıf genel sağ kalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sunulmuş, bu durumda HGF/c-Met yolu ekspresyonunun mide kanserli hastalarda prospektif bir öngörü faktör olarak hizmet edebileceğini işaret etmiştir [50].

SONUÇ

Mide kanseri, vakalarının çoğunluğunun prognozunu kötü olduğu ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ileri bir aşamada teşhis edilmesi nedeniyle dünya çapında yüksek ölüm oranıyla önemli bir kanser ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Teşhisi ve prognozu için mevcut dolaşımdaki biyobelirteçler düşük duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Bu biyobelirteçlerin çoğu erken evrelere özgü değildir, ileri evrelerde saptanır ve erken saptanması için kullanılamaz. Kanser belirteçlerinin genom çapında (GWAS) araştırılması birçok yeni aday genleri tanımlamıştır. Buna karşılık, kapsamlı gen analizlerinde oluşturulan aday gen listeleri ile bireysel çalışmalar önemli ölçüde farklılık göstermekte. Bu nedenle, biyobelirteçlerin geliştirilmesi için daha iyi kanser yönetimine öncülük etmek esastır. Duyarlılığı artırmak ve erken aşama biyobelirteç listesini genişletmek için ekstraksiyon, kantifikasyon, prob zenginleştirme ve değerlendirme yöntemleri gibi laboratuvar tekniklerini optimize etmek için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, bu sonuçların prospektif çalışmalarda bağımsız gruplar veya kohortlar tarafından doğrulanması gerekir. Öte yandan, moleküler hedefleme ajanları ile ilgili olarak, bunların hedef molekülleri ve ilgili genleri, tedavi yanıtını daha doğru tahmin etmek için uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(6): 394-424.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018; 1-6.

3. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19: 591-603.
4. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and Molecular Biology of Gastric Cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2006; 20 (4): 651-674.
5. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Guidelines with an Emphasis on Germline CDH1 Mutation Carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361-74.
6. Yasui W, Oue N, Kitadai Y, Nakayama H. Recent Advances In Molecular Pathobiology of Gastric Carcinoma. *The Diversity of Gastric Carcinoma.* Springer. 2005; 51-71.
7. Choi RS, Lai WYX, Lee LTC, Wong WLC, Pei XM, Tsang HF, et al. Current and Future Molecular Diagnostics Of Gastric Cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19 (10): 863-74.
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adeno-carcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-9.
9. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors And Prevention. *Prz Gastro-enterol.* 2019; 14 (1): 26-38.
10. Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Distinct Subtype. *Cancer Lett.* 2020; 495: 191-9.
11. Usui G, Matsusaka K, Mano Y, Urabe M, Funata S, Fukayama M, et al. DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer. *Digestion* 2021; 102 (1): 25-32.
12. Röcken C. Molecular Classification of Gastric Cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17 (3): 293-301.
13. Jin Z, Yoon HH. The Promise of PD 1 Inhibitors in Gastro Esophaga Geal Cancers: Microsatellite Instability Vs. PDL1. *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2016; 7 (5): 771.
14. Sun K, Jia K, Lv H, Wang S, Wu Y, Lei H, et al. EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2020; 10: 583463.
15. Camargo MC, Kim KM, Matsuo K, Torres J, Liao LM, Morgan DR, et al. Anti-Helicobacter pylori Antibody Profiles in Epstein-Barr virus (EBV) -Positive and EBV-Negative Gastric Cancer. *Helicobacter.* 2016; 21 (2): 153-7.
16. Liu X, Liu J, Qiu H, Kong P, Chen S, Li W. Prognostic Significance of Epstein-Barr Virus Infection In Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *BMC Cancer.* 2015; 15: 782.
17. Böger C, Behrens H, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PDL1 is An Independent Prognostic Predictor in Gastric Cancer of Western Patients. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24269-24283.
18. Carlomagno N, Incollingo P, Tammaro V, Peluso G, Rupealta N, Chiacchio G, et al. Diagnostic, Predictive, Prognostic, And Therapeutic Molecular Biomarkers In Third Millennium: A Breakthrough In Gastric Cancer. *BioMed Res In.* 2017; 2017: 7869802.
19. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand 1 Testing and Immunotherapy in Co-lorectal Cancer with Microsatellite Instability? Part II the Challenge of Programmed Death Ligand 1 Testing and It's Role in Microsatellite Instability High Colorectal Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2017; 142 (1): 26 34.
20. Göral V. Mide kanserinde etyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji.* 2015; 19 (1): 19-50.

21. Mathiak M, Warneke V, Behrens H, Haag J, Böger C, Krüger S. Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need For Standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25: 12-24.
22. Micaela M, Viktoria SW, Hans-Michael B, Jochen H, Christine B, Sandra K, et al Clinicopathologic Characteristics of Microsatellite Instable Gastric Carcinomas Revisited: Urgent Need for Standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25 (1): 12-24.
23. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, et al. Microsatellite Instability In Gastric Cancer is Associated With Better Prognosis In Only Stag E II Cancers. *Surgery*. 2006; 139 (3): 347-56.
24. Wang Q, Liu G, Hua C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Res*. 2019; 12 (6): 275-82.
25. Tunca B, Ak AS, Mutlu M, Tekin C. Mide Kanserinde Genetik ve Epigenetik Mekanizmaların Rolü. Özkan L, Kurt M, editörler. *Mide Kanseri ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2019; 7-14.
26. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 10477-86.
27. Cowell C, Yan I, Eiseler T, Leightner A, Döppler H, Storz P. Loss Of Cell-Cell Contacts Induces NF-kappaB Via RhoA-Mediated Activation Of Protein Kinase D1. *J Cell Biochem*, 2009; 106 (4): 714-28.
28. Adam A, Thorsson V, Shmulevich I, Cancer g. a. Comprehensive molecular characterization of gastric adeno-carcinoma. *Nature*. 2014; 513 (7517): 202-9.
29. Carneiro P, Fernandes M, Figueiredo J, Caldeira J. E-cadherin Dysfunction In Gastric Cancer-Cellular Con-sequences, Clinical Applications And Open Questions. *FEBS Lett*. 2012; 586 (18): 2981-9.
30. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence Of Gastric Cancer And Breast Cancer in CDH1 (E-cadherin) Mutation Carriers From Hereditary Diffuse Gastric Cancer Families. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1348-53.
31. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers Of Gastric Cancer: Current Topics And Future Perspective. *World J Gast-roenterol*. 2018; 24 (26): 2818-2832.
32. Wen J, Zheng T, Hu K, Zhu C, Guo L, Ye G. Promoter methylation of tumor-related genes as a potential bio-marker using blood samples for gastric cancer detection. *Oncotarget*. 2017; 8: 77783-77793.
33. Vincent S, Settleman J. The PRK2 Kinase Is A Potential Effector Target Of Both Rho And Rac GTPases And Regulates Actin Cytoskeletal Organization. *Mol Cell Biol*. 1997; 17 (4): 2247-56.
34. Wallace SW, Magalhaes A, Hall A. The Rho Target PRK2 Regulates Apical Junction Formation In Human Bronchial Epithelial Cells. *Mol Cell Biol*. 2011; 31 (1): 81-91.
35. Wang J, Sun J, Wang J, Song Y, Gao P, Shi J, et al. Long Noncoding RNAs in Gastric Cancer: Functions And Clinical Applications. *Onco Targets Ther*. 2016; 10; 9: 681-97.
36. Bellini MF, Cadamuro AC, Succi M, Proença MA, Silva AE. Alterations of the TP53 Gene in Gastric and Esopha-geal Carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 891961.

37. Liu Xp, Tsushimi K, Tsushimi M, Oga A, Kawauchi S, Furuya T, Sasaki K. Expression of p53 Protein As A Prog-nostic Indicator Of Reduced Survival Time In Diffuse-Type Gastric Carcinoma. *Pathology International*. 2001; 51(6): 440-4.
38. Baniak N, Senger J L, Ahmed S, Kanthan S, Kanthan R. Gastric biomarkers: A Global Review. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016; 14(1): 212.
39. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Thera-peutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014; 2014: 852748.
40. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, et al. Expression Of Epidermal Growth Factor Receptors On Normal Human Gastric Epithelia and Gastric Carcinomas. *National Cancer Institute*. 1986; 77(5): 1047-52.
41. Yano T, Ochiai A, Doi T, et al. Expression of HER2 in Gastric Cancer: Comparison Between Protein Expression And Gene Amplification Using A New Commercial Kit. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(14): 4053-53.
42. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and A Novel Therapeutic Target. *Annals of Oncology*. 2008; 19(9): 1523-29.
43. Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in Combination with Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2010; 376(9742): 687-97.
44. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of Immunoreactivity For ErbB-2 Protein As A Marker Of Poor Short-Term Prognosis In Gastric Cancer. *Cancer Research*. 1991; 51(3): 1034-38.
45. Yashiro M, Matsuoka T. Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling As Therapeutic Targets In Gastric Cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 2415-23.
46. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, Doi T, Ohtsu A, Fujii H, et al. Expression Profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in A Large Cohort Of Patients With Gastric Adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2018; 18(2): 227-38.
47. Betts G, Valentine H, Pritchard S, Swindell R, Williams V, Morgan S, et al. FGFR2, HER2 and cMet in Gastric Adenocarcinoma: Detection, Prognostic Significance And Assessment Of Downstream Pathway Activation. *Virchows Arch*. 2014; 464: 145-56.
48. Hosoda K, Yamashita K, Ushiku H, Ema A, Moriya H, Mieno H, et al. Prognostic Relevance of FGFR2 Expression in Stage II/III Gastric Cancer With Curative Resection And S-1 Chemotherapy. *Oncol Lett*. 2018; 15: 1853-60.
49. Lee HE, Kim MA, Lee HS, Jung EJ, Yang HK, Lee BL, et al. MET in Gastric Carcinomas: Comparison Between Protein Expression And Gene Copy Number And Impact On Clinical Outcome. *Br J Cancer*. 2012; 107: 325-33.
50. Huang X, Wang C, Sun J, Luo J, You J, Liao L, et al. Clinical Value of CagA, c-Met, PI3K and Bcl-1 Expressed In Gastric Cancer And Their Association With Prognosis. *Oncol Lett*. 2018; 15: 947-55.

MİDE KANSERİ OLUŞUMUNDA SÜPRESYONDAN KAÇIŞ, SINIRSIZ REPLİKASYON, OTONOMİ

Escape From Suppression in The Formation Of Stomach Cancer, Unlimited Replication, Autonomy

Zeynep Tuğba Ozan

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-4654-8982

ÖZET

Hücre döngüsünün kontrolünün kaybı kanser gelişiminde en kritik adımlardan biridir. Kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran başlıca özellikleri; genetik instabilitesi, hücre ölümüne direnç göstermesi ve ölümsüzlük kazanması, bağımsız ve kontrolsüz çoğalabilmesi, hücresel düzeyde enerji metabolizmasında farklılaşmaların olması, inflamatuvar mikroçevre oluşturarak immün sistemden kaçabilmesi, anjiyogenez ile invazyon ve metastaz yapabilmesidir [1]. Çoğunlukla kalıtsal mutasyonların neden olduğu ve çevresel faktörlerin tetiklediği kanser hücreleri birçok farklı mekanizmalar ile hücre büyümesini engelleyen sinyallerin varlığında bile kural tanımadan kendi başına buyruk bölünmeye devam ederler. İmmun aracılı eliminasyondan kurtulabilmek için; antijenikliğini veya MHC ekspresyonunu kaybedebilirler, antijen sunumunda kusurlar geliştirebilir ya da immunojenisitesini azaltabilirler. İlave olarak, tümör mikroçevresi, oksidatif stres, inflamasyon gibi hücresel düzeyde belirleyici etmenler de moleküler değişikliklere paralel şekilde etki ederek kanseri gelişimi, progresyonu ve metastazında rol alabilir [2]. Bu bölümde ise 'Mide Kanseri Oluşumunda Süpresyondan Kaçış, Sınırsız Replikasyon ve Otonomi' tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri; Otonomi; Sınırsız replikasyon; Tümör mikroçevresi;

ABSTRACT

Loss of control of the cell cycle is one of the most critical steps in cancer development. The main features that distinguish cancer cells from other cells are; genetic instability, resistance to cell death and immortality, ability to reproduce independently and uncontrollably, differentiation in energy metabolism at the cellular level, escape from the immune system by forming an inflammatory microenvironment, invasion and metastasis by angiogenesis [1]. Cancer cells, which are mostly caused by hereditary mutations and triggered by environmental factors, continue to divide spontaneously without any rule, even in the presence of signals that prevent cell growth with many different mechanisms.

In order to get rid of immune-mediated elimination; they may lose their antigenicity or MHC expression, develop defects in antigen presentation, or reduce their immunogenicity. In addition, cellular determinant factors such as tumor microenvironment, oxidative stress, and inflammation may also play a role in cancer development, progression and metastasis by acting in parallel with molecular changes [2]. In this section, 'Escape from Suppression, Unlimited Replication and Autonomy in Gastric Cancer Occurrence' will be discussed.

Keyword: Autonomy; Gastric cancer; Tumor microenvironment; Unlimited replication

GİRİŞ

Mide kanserlerinin birçok farklı genomik özellik göstermesinden kaynaklı son zamanlarda en popüler olan ve hem histopatolojiye hem de tedavi geliştirme konularına daha fazla katkı sağladığı düşünülen moleküler sınıflama ön plandadır. Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört kategoride incelenmektedir: 1-EBV pozitif vakalar 2- Mikrosatellit instabilite (MSI) gösteren vakalar 3-Genomik stabil (GS) tip 4-Kromozomal instabil (CIN) tip. Bu grupların farkı her birinde farklı mutasyonların görülmesi ve farklı sinyal yollarının devreye girmesidir. Örneğin; EBV pozitif tümörlerde, hücre büyümesi ve bölünmesi için gerekli olan fosfoinozitol 3-kinaz (PIK3) bileşenini kodlayan PIK3CA geninde ve JAK2 geninde mutasyona; mikrosatellit instabil tümörlerde karakteristik hipermutasyon fenotipi ve MLH1 gen downregülasyonuna; genomik stabil (GS) tümörlerde RHOA ve CDH1 mutasyonu ile GTPaz aktive edici proteinlerde füzyona ve de kromozomal instabil (CIN) tümörlerde ise belirgin P53 mutasyonuna daha sıklıkla rastlanılabilmektedir [2] (Tablo 1).

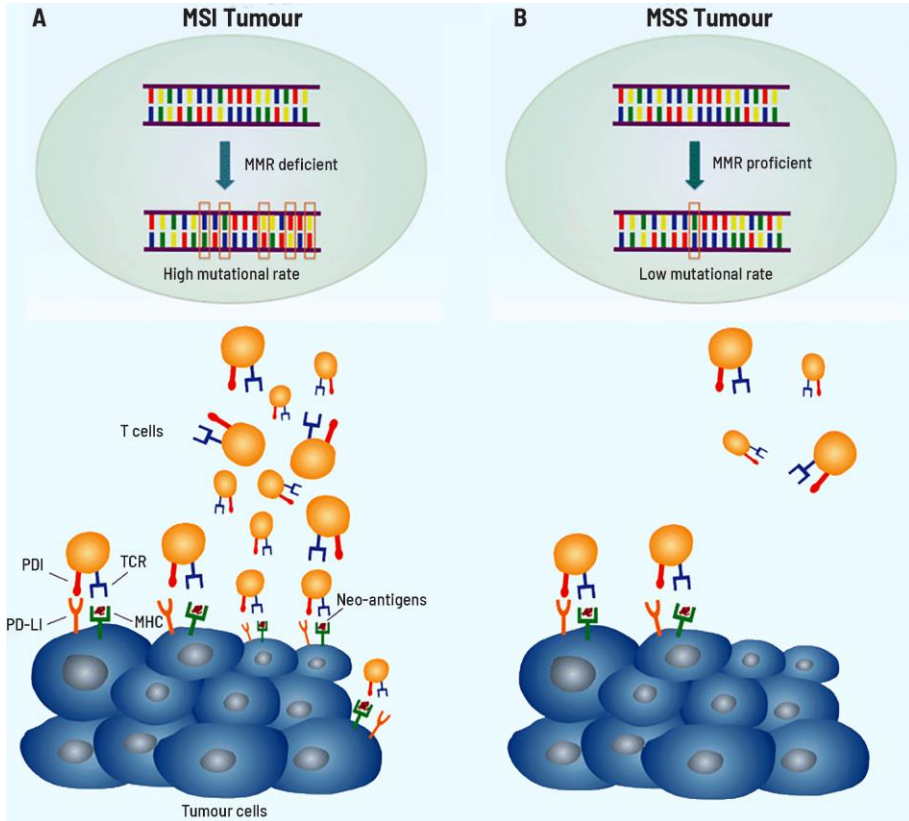
Tablo 1: Mide kanserlerinin alt tiplerinde rastlanan moleküler özellikler

Moleküler Alt Grup	Moleküler Özellikler
CIN (Kromozomal instabilite)	P53 mutasyonu RTK-Ras aktivasyonu
EBV	PIK3CA mutasyonu PD-L1/PD-L2 ekspresyonu EBV-CIMP CDKN2A kaybı
MSI (Mikrosatellit instabilite)	Hipermutasyon MLH-1 kaybı Gastrik CIMP
GS (Genomik stabil)	CDH1 mutasyonu RHOA mut CLDN18 - ARHGAP füzyonu

Genetik materyalin mutasyonlar etkisi ile hasara uğraması sonucu malign süreç başlar. Hücre bölünmesini düzenleyen protein kodlayan genlerdeki mutasyonlar otonominin

diğer bir deyişle kontrolsüz büyüme ve çoğalmanın en önemli nedenlerindedir. Genetik instabilite yani ardışık mutasyonlar sonucu oluşan fen tipik heterojenite ile birlikte tümör progrese olmaya başlar. Ayrıca kanser hücreleri, DNA'da büyük miktarda hasar olsa bile bölünmeye devam ederler ve bu süreç devam ettikçe, daha da zarar görmüş DNA biriktirirler. Artan telomeraz aktivitesi de sınırsız bölünmeyi teşvik eder [3]. Kısaca malign dönüşüme yol açan genetik hasar; büyüme ve hücre çoğalmasını teşvik eden protoonkogenlerin aktivasyonuna, hücre çoğalmasını denetleyen tümör baskılayıcı genlerin inaktive olmasına, programlanmış hücre ölümü ve apoptozu düzenleyen genlerin ve de DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonuna yol açarak hücrelerin sınırsız replikasyonunu teşvik eder. Bu kısır döngüde her kanser türlü için farklı olabilen hücre siklusu düzenleyicileri, büyüme faktörleri ve sitokinler de görev almaktadır.

Mikrosatellit instabilite (MSI) ve kromozomal kararsızlık



Şekil 1: Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ve mikrosatellit olarak stabil (MSS) tümörlerde immün mikroçevre farkı.

DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar sonucu tekrarlayan DNA dizileri gözlemlenir. Bu

da mikrosatellit instabilitesi (MSI) gelişimi ile sonuçlanır (Şekil 1). DNA uyumsuzluk onarım (MMR) genlerinin hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 ve MSH6/GTBP [4] germline mutasyonları neredeyse her mide kanseri vakasında meydana gelmektedir. Örneğin; hMLH1'in epigenetik inaktivasyonuna bağlı MSI, sporadik intestinal tip mide kanserlerinin yaklaşık üçte birinde bulunur ve bunların çoğu promotörün hipermetilasyonu ile yani hMLH1 kaybıyla ilişkilidir [5]. İntestinal metaplazili olguların dörtte birinde ve intestinal tip mide kanserli olguların yaklaşık yarısında D1S191 lokusunda DNA hataları saptanmıştır [6].

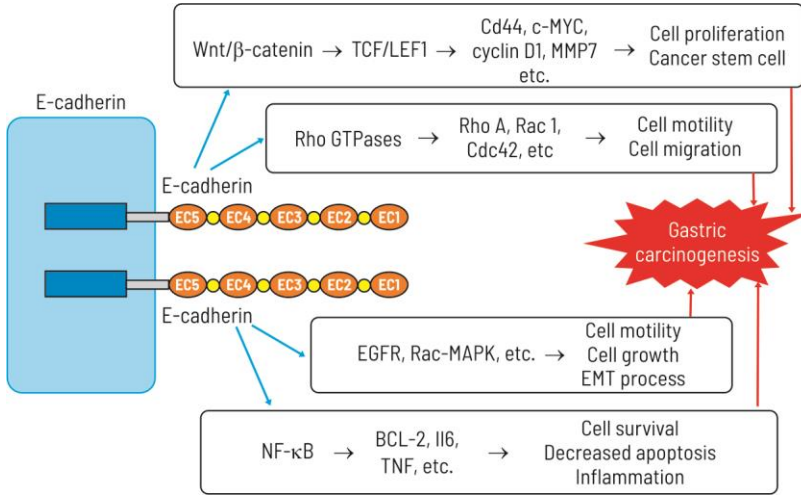
İnsan telomeraz reverstranskriptaz (hTERT), telomer DNA sentezini katalize eden telomeraz enzimi aktivitesinin önemli bir belirleyicisidir. İntestinal tip mide kanserleri yüksek seviyelerde telomeraz aktivitesine ve önemli bir hTERT ekspresyonuna sahiptir. Ayrıca Helikobakter pilorinin intestinal metaplazili olgularda hTERT pozitif "kök hücrelerde" hiperplazi için tetikleyici bir faktör olarak hareket edebileceği söylenmektedir [7].

A. Hipermutasyona uğramış kanser hücreleri, bağımsız hücreleri tarafından T-hücre aktivasyonunu ve tümör büyümesini uyaran birkaç neo-antijen üretir. Tümör hücreleri, anti-tümör aktivitesini inhibe etmek için kontrol noktası moleküllerini, örneğin PD-L1'i ortaya çıkarır. /B. Fonksiyonel MMR sisteminin varlığında, daha düşük mutasyon oranı ve bunun sonucunda sınırlı neo-antijen üretimi ile replikasyon hataları nadiren meydana gelir. Bu nedenle MSS tümöründe T hücre infiltrasyon ve kontrol noktası moleküllerinin sergilenme miktarı düşüktür [8].

Hücre döngüsü düzenleyicileri

Hücre döngüsü düzenleyicilerinden siklin E siklin bağımlı kinazlar (SBK) ile kompleksler oluşturarak, hücre bölünmesinin S ve G1 fazında (DNA ile sentriollerin sentezi ve çoğalması S fazında; RNA ve protein sentezi ve hücre volümünün normal büyüklüğüne getirilmesi G1 fazı esnasında gerçekleşir) görev alır. Siklin E'nin aşırı ekspresyonu mide karsinomları ile ilişkilendirilmektedir [9]. Çok çeşitli siklin/siklin bağımlı kinaz (SBK) komplekslerine bağlanan ve kinaz aktivitesini inhibe eden SBK inhibitörü p27'nin ekspresyonu, mide adenomları ve erken evre kanserlerde gözlenmezken; ilerlemiş mide karsinomunda düzeyi sıklıkla azalmıştır [10]. Bir transkripsiyon faktörü olan E2F'nin aşırı ekspresyonu ise primer mide kanserlerinde gözlenir ve siklin E ile birlikte ekspresyona eğilimindedir [11]. E2F geninin gen amplifikasyonu ve anormal ifadesi mide kanseri gelişimini destekleyebilir.

E-cadherin: Transmembranal bir glikoproteini kodlayan E-cadherin geni interselüler adezyonun başlatılması ve devam ettirilmesinde, hücre polaritesinde, sitoplazmik katenin proteinleri ile hücre sinyalizasyonunda rol alır (Şekil 2). E-cadherinin adeziv fonksiyonunun kaybı epitelyal kanserlerin gelişimi ve progresyonunda önemli bir basamaktır. E-cadherinin diffüz tip mide kanseri gelişiminin çok erken döneminde downregüle olmaya başladığı ve bu durumun intestinal tip mide kanserlerinden hücresel düzeyde ayırımında faydalı olabileceği düşünülmektedir [12].



Şekil 2: Mide kanserinde yer alan e-kadherin tarafından düzenlenen sinyal yollarının aktive oluşu mide kanserlerinde hücre proliferasyonunda artışa, apoptozide azalmaya, hücre göçüne ve inflamasyona yol açar [13].

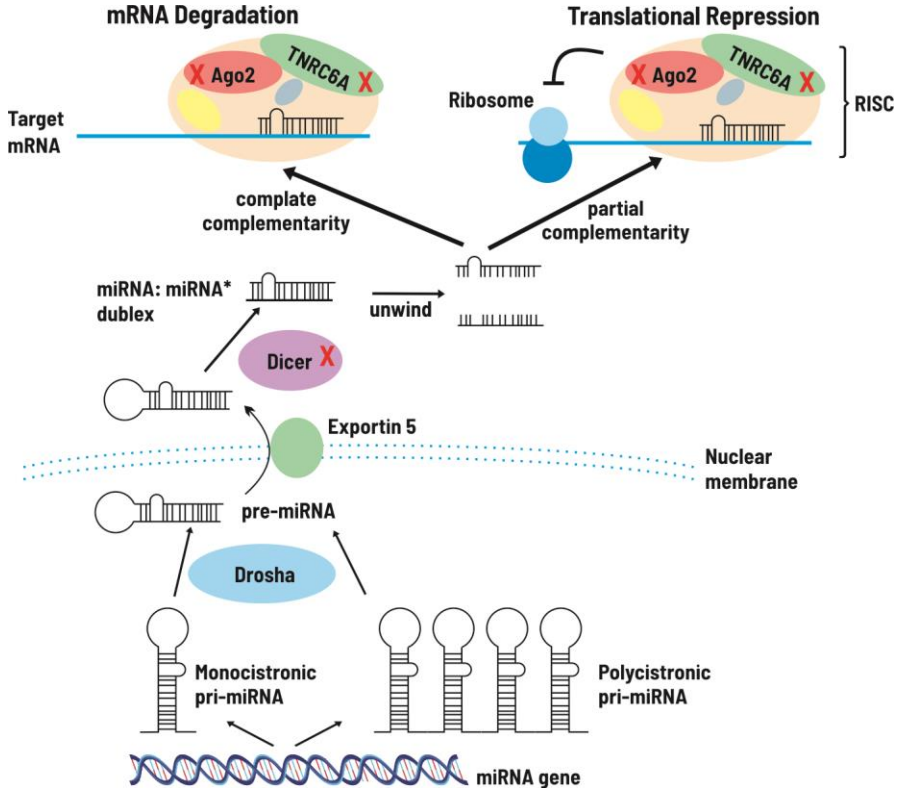
PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ VE LİGANDI (PD/PDL)

Tümör hücreleri kendilerine spesifik T-hücrelerini azaltarak ve inhibitör reseptörleri bağlayan ligandları üzerinde taşıyarak immun sistemden kaçmaya çalışırlar. Programlanmış Hücre Ölüm-1 yolağı da kontrol noktalarından biridir [14]. PD-1 yani öncül T-hücreleri, aktiveleştirilmiş T ve B hücrelerinde eksprese edilir. PD-1, PDL1 ve PDL-2 olmak üzere iki liganda bağlanır. PDL-1; düzenleyici T-hücreleri (Tregüler), B-hücreleri, aktive CD4+ ve CD8+ T-hücreleri, NK (doğal öldürücü) hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilir ve sitokinlerden özellikle interferon ile aktive edilir. PD-1 ve reseptör ligandları etkileşimi T-hücre reseptör sinyallerini baskılar ve aktive edilmiş T lenfositlerinin apoptozuna yol açar [15]. PDL-1 tümör hücre ekspresyonuna mide kanserlerinde sık rastlanılmaktadır. PDL-1'in aşırı ekspresyonu tedaviye yanıtın belirlenmesinde bir biyolojik belirteç olarak düşünülebilir.

MİKRORNA'LAR VE MİDE KANSERİ

Yaklaşık 20-23 nükleotid uzunluğunda protein kodlamayan tek iplikçikli RNA moleküllerine mikroRNA (miRNA) 'lar denilmektedir. DNA'dan transkripsiyonu yapılan ancak protein çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanan miRNA'lar mRNA yıkımına ve translasyonel inhibisyona, hedef genin mesajcı RNA (mRNA) 'lara düşük özgüllükte bağlanmasına neden olabilirler [16]. Genlerde amplifikasyonlar veya delesyonlar sonucu miRNA'lar onkogen veya tümör süpresör gen benzeri fonksiyon görebilirler. Bu nedenle miRNA'ların tümör progresyonu ve de invazyonunda kilit rol alabileceği düşünülmektedir [17]. Ayrıca son yıllarda miRNA'lar mide kanseri teşhisi ve tedavisi için potansiyel biyobelirteç olarak da büyük ilgi görmektedir (Şekil 3). miR-17-5p/20a ve miR-125b'lerin fazla ifadesinin mide kanserinde hücre

büyümesi ve çoğalması ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [18,19]. miR-100 ve miR-133b'le in ekspresyonunda azalmanın ise kanser hücrelerinde büyümeye yol açtığı tespit edilmiştir [20,21].



Şekil 3: MiRNA'nın mide kanserindeki işlev bozukluğunu gösteren şematik diyagram. miRNA geni, çekirdekte öncü miRNA (pre-miRNA) üretmek için Drosha tarafından işlenen birincil miRNA (pri-miRNA) olarak kopyalanır. Pre-miRNA daha sonra exportin 5 ile sitoplazmaya aktarılır ve miRNA: miRNA* dupleksini oluşturmak için Dicer tarafından daha fazla işlenir. Olgun miRNA, gen susturulmasını indüklemek için RNA kaynaklı susturma kompleksine (RISC) dâhil edilir. Etki modu, miRNA'nın 'tohum bölgesi' ile hedef mRNA'nın 3' çevrilmemiş bölgesi (3'-UTR) üzerindeki bağlanma bölgeleri arasındaki dizi tamamlayıcılığı ile belirlenir. Mide kanserinde, miRNA'nın biyogenez ve gen susturma işlevi, 'X' ile işaretlenen birkaç noktada bozulur [22].

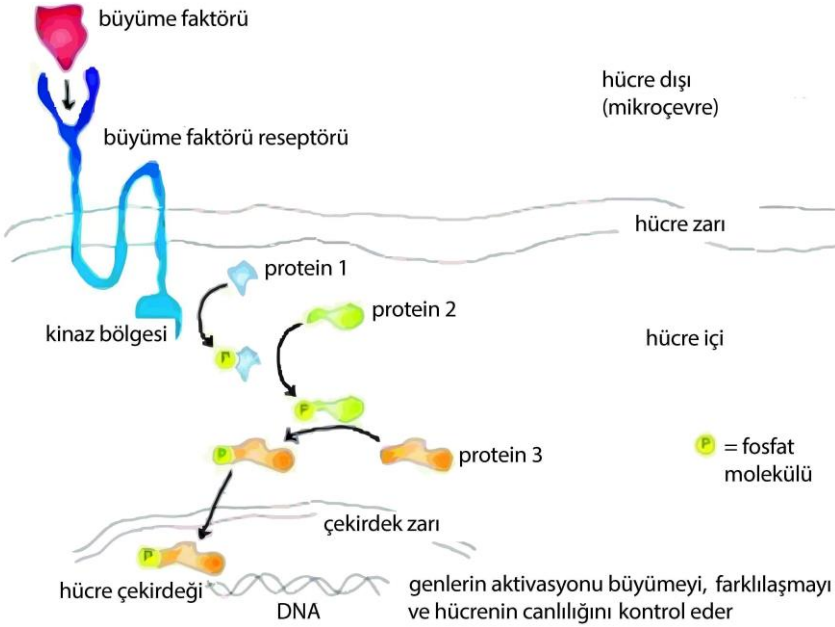
PROTOONKOGENLER/ONKOGENLER:

Normal hücre büyümesini teşvik eden protoonkogenler; nokta mutasyonları, amplifikasyonlar veya regülasyonun bozulması sonucu onkogenlere dönüşürler. Onkogenler aktive olduklarında ise kanser oluşumunu indükleyen proteinlerin yapımını artırırılar. Onkogenlerden c-Ki-ras, ErbB-2, K-sam, hst/int-2, c-met ve c-myc genlerindeki mutasyonlar, amplifikasyonlar veya overekspresyonlar mide kanserinin patogenezinde rol almaktadır [23]. Bu genlerin aşırı ekspresyonu kötü prognoz ve metastaz ile de ilişkilidir.

K-ras proto-onkogeni: Plazma zarından sinyal geçişinin düzenlenmesinde görev yapan RAS gen ailesinin üyesi olan K-ras proto-onkogeni nokta mutasyonları mide kanserinde yaygındır [24].

ErbB-2: Bu protoonkogen tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir protein kodlar. Karsinogenezde, ErbB-2 içeren heterodimerlere bivalent bağlanma ve ligand bağlanması ile sinyal iletimi uzar. Bir diğer neden, ErbB-2'nin lizozomal sindirimi sırasında, siklusa yeniden girmesidir. Mide kanserli hastalarda ErbB-2 overekspresyonu olanlarda, lenf nodu metastazı oranı yüksek olarak bulunmuş ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür [25].

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİ



Şekil 4: Hücrede büyüme faktörleri aracılığı ile sinyal iletimi [27].

Büyüme faktörleri hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörleri uyararak etki gösterirler. Büyüme faktörü ve reseptörlerindeki regülasyon bozukluğu ve neden oldukları hücre içi mitojenik uyarı yollarındaki düzensizlikler hücrelerin kontrolsüz proliferasyonunda ve tümör progresyonunda etkin patogenetik mekanizmaları oluşturur. Birçok onkogenin mutasyona uğramış büyüme faktörleri veya bunların hücre dışından uyarılmaya gerek duymaksızın, sürekli aktif kalan reseptörlerinden kaynaklandığı gözlemlenmiştir [26]. Normal olarak dışarıdan gelmesi gereken uyarının, hücrenin kendisi tarafından üretilmesi kanser hücrelerinde dokuların düzen ve bütünlüğünü değiştiren önemli bir mekanizmadır [26].

Büyüme faktörlerinin büyük çoğunluğu, protein kinaz ilişkili reseptörleri uyararak etki gösterir (Şekil 4). Reseptör uyarıldığında, hücre içindeki tirozin molekülleri otofosforilasyo-

na uğrar. Bu fosforillenmiş tirozin kalıntılarının başlıca görevi, enzimin katalitik parçalarına hücre içi substratların bağlanmasını kontrol etmektir [26]. Büyüme faktörleri, durağan hücrelerin hücre siklusuna girmelerinin yanı sıra, bazı hücrelerin yaşamlarını sürdürmesini de destekler. Bunun bir yolu fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) enzimini aktive ederek, bu hücrelerin apoptozis yolu ile ortadan kalkmasını engelleyip, büyümeyi sürdürmesini sağlamak şeklindedir. Nitekim; EBV pozitif tümörlerde, PIK3-kinaz bileşenini kodlayan PIK3CA geninde mutasyonlara rastlanmıştır.

Epidermal büyüme faktörü (EGF): DNA sentezi, hücresel farklılaşma, epitel gelişiminde rol alan en önemli ekstraselüler moleküllerdendir. Tirozin kinaz reseptör ailesinin üyelerinden olan Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) doğal ligandıdır. EGF reseptörü ile bağlandığında; Ras/Raf/MAPK veya fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) yollarını aktive ederek hücre proliferasyonuna katkıda bulunur. EGFR ekspresyonundaki düzensizlikler ve reseptörün hiperaktivasyonu malignite ile ilişkisi gösterilmiştir [28].

EGF reseptörü (ErbB-1), yapısal olarak benzerlikler taşıyan 4 üyeli ErbB reseptör ailesinin ilk tanımlanmış üyesidir. Bu ailedeki diğer reseptörler, ErbB-2 (c-erbB2, HER2/Neu), ErbB-3 (c-erbB3, HER3), ErbB-4 (c-erbB4, HER4)'dür. Bu reseptörler uyarıldıklarında homodimerler veya heterodimerler oluşturarak birlikte etkileşim gösterirler. Bu reseptörlerin onkojenik versiyonları, büyüme faktörüne (TGF α veya EGF) bağlanmaksızın oluşturduğu dimerizasyon ve aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β): TGF- β reseptörünün ligandları tarafından aktivasyonu, serin/treonin kalıntılarının fosforilasyonunu indükler ve hücre içi efektörlerin, SMAD'lerin (hücre çekirdeği içine sinyal taşıyan ve özel olarak DNA'ya bağlanma kabiliyeti ile transkripsiyonel kompleks oluşturan orijinal bir protein ailesidir) fosforilasyonunu tetikler. Aktivasyon üzerine, SMAD proteinleri çekirdeğe yer değiştirir ve çeşitli hücre fonksiyonları düzenleyerek hedef genlerinin transkripsiyonunu indükler. TGF- β düzensizliği karsinogeneizde rol oynar. Negatif büyüme faktörü TGF β , gastrik karsinomda, özellikle diffüz prodüktif fibrozisli diffüz tip karsinomlarda sıklıkla aşırı eksprese edilmektedir [29].

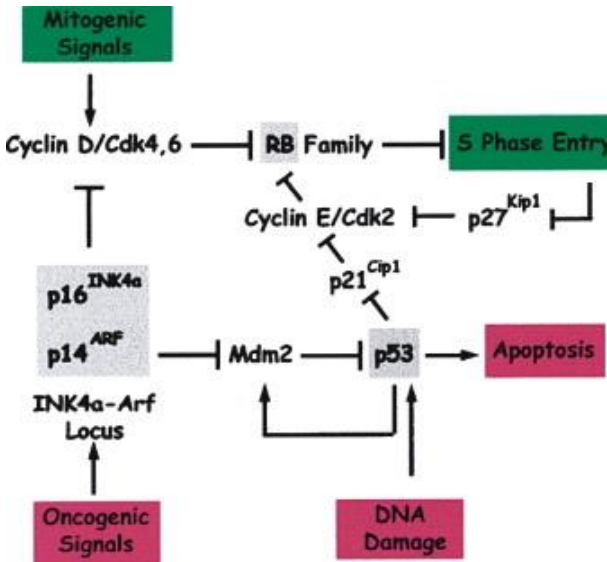
TÜMÖR SÜPRESÖR GENLER (TSG)

TSG hücresel proliferasyonu baskılar ve her biri ayrı yollarda fonksiyon görürler (Şekil 5). Tek bir anormal tümör baskılayıcı alelin varlığı kanser oluşumu için yeterli olmayıp diğer genetik bölgelerde de lezyonların varlığı gereklidir. TSG'lerde her iki alelde mutasyon varsa gen heterozigotluğunu kaybeder ve mutasyon açısından homozigot olur, buna LOH (loss of heterozygosity) kaybı denir. TSG'lerde olan fonksiyon kaybı düzensiz hücre büyümesi ile sonuçlanır ve onkojenik özellik kazanmasına neden olur [30,31]. TSG ile ilgili olarak 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve Y kromozomlarındaki heterozigosite kaybına mide kanserli hastalarda değişik oran ve sıklıkta rastlanmaktadır [30].

Tümör baskılayıcı gen p53, mide kansinomu heterozigosite kaybı (LOH), yanlış anlamlı mutasyonlar ve çerçeve kayması delesyonları ile sıklıkla inaktive edilir. Bu durum histolojik alt tipten bağımsız olarak mide kanserlerinin yarısından fazlasında meydana gelebilmek ve intestinal metaplazi, displazi ve adenomlar gibi öncü lezyonlarda da sıklıkla gözlenebilmektedir. Mide kanserinde p53 geni mutasyonları ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazi ve klinik kötüleşme arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır [32]. Mutasyonlar, yaygın olarak bağırsak tipi kansinomlarda A: T bölgelerinde meydana gelir, diffüz tip kansinomlarda GC-AT geçişleri yaygındır [33]. Diyet aminleri ve nitratlarından üretilebilen N-nitrozaminler GC-AT geçişlerine neden olarak karsinojenik etki gösterebilirler. p53 geninin 4. eksonunun 72. kodonundaki mutasyonlar, mide kanseri ile en fazla ilişkilendirilenlerdir. p53 ile ilişkili bir tümör baskılayıcı gen olan p73'deki heterozigosite kaybı da mide kanserlerinin üçte birinde tespit edilmiştir. p21, gastrik foveolar epitel hücrelerinde normal olarak eksprese edilen gastrik spesifik bir trefoil faktördür. Promoter bölgede DNA metilasyonu ile p21 geninin azalması veya kaybı, intestinal metaplazili ve adenomu saptanan olgularda görülmüş ve mide kanserinin erken aşaması olarak değerlendirilmiştir [34].

Ailesel polipozis kolide yer alan tümör baskılayıcı gen APC'nin mutasyonları, intestinal tip mide kansinomu gözlenir [35]. Bir onkogen olarak görev yapan β -katenin ekspresyonu da antijen sunan hücre inaktivasyonu ile artırılır.

Bir heterodimerik transkripsiyon faktörü RUNX ailesinden RUNX3, mide epitelindeki hücre çoğalmasının baskılanması ile mide karsinogenezinde rol oynar. RUNX3'ün tümör baskılayıcı aktivitesi TGF β sinyal yolları ile birlikte olmaktadır. İnsanlarda, promotör CpG adasının hipermetilasyonu ile RUNX3 kaybı, mide kansinomlarının üçte ikisi dahil birçok farklı kanserlerde gözlenebilir. RUNX3 metilasyonu ayrıca kronik gastritin, intestinal metaplazinin ve mide adenomlarının bir kısmında saptanabilir [36].



Şekil 5: p53 Hücre Döngüsü Kontrol Noktası

Mide karsinogenezinde etkilenmiş gibi görünen diğer genler arasında FHIT geni ve intestinal tip kanserlerin bir özelliği olan DCC lokusundaki heterozigotluk kaybı yer alır [37]. Yeni bir kanser/testis antijen geni CAGE'nin promotör hipometilasyonu, yakın zamanda kronik gastritli olguların üçte birinde ve mide kanserli olguların çoğunda tanımlanmıştır [38]. Histon H4, mide kanserinin gelişimi sırasında aşamalı olarak deasetillenir ve bu durum her iki tip mide kanserinde de sık rastlanılan bir olaydır [39].

Mitojenik sinyaller, S fazına girişi kolaylaştırmak için RB ve RB ailesi proteinlerini (p107 ve p130) fosforile eden siklin D'ye bağlı kinazları aktive eder (üstte). Hareketsiz hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edilen Cdk2 inhibitörü p27Kip1, geç G1 fazında siklin E-Cdk2 tarafından fosforile edilir ve hücreler S fazına girerken bozulur. Kurucu onkojenik sinyaller INK4a/ARF lokusunu aktive edebilir. p16INK4a, siklin D'ye bağlı kinazların aktivitesini antagonize ederek RB'yi aktive eder ve S fazına girişi önler. Mdm2, normalde p53 yanıtını sonlandırmak için hareket eden p53 ile indüklenebilir bir gendir. p14ARF proteini, Mdm2'nin p53'ü uyarmasını engeller, bu da ya p53'e bağlı apoptoza ya da Cdk2 inhibitörü p21Cip1'in uyarılmasına ve siklinE/Cdk2'nin inhibisyonuna ve RB'ye bağlı hücre döngüsünün durmasına yol açar. Hücreler bölünme döngüsünden çıktıkça p27Kip1 stabilize olur ve yeniden birikir. DNA hasar sinyalleri, ARF'den bağımsız yollar aracılığıyla p53'ü aktive eder [40].

İNFLAMATUVAR YANIT VE MİDE KANSERİ İLİŞKİSİ

İnterlökin 1 (IL-1): İnterlökin-1 α , inflamatuvar hücreler ve ayrıca da mide kanseri hücreleri tarafından üretilir. Mide karsinom hücreleri için bir otokrin büyüme faktörü görevi görür ve EGF ve EGF reseptör ekspresyonunda önemlidir [41]. IL-1 α ve EGF/reseptör sistemi arasındaki etkileşim mide kanseri büyümesini uyarmak üzere hareket eder.

Midede asit salınımını inhibe etmekle görevli proenflamatuvar sitokin IL-1 β 'nin aktive nükleer faktör-kappaB (NF-kB), IL-6 ve TNF- α artışına neden olarak midede inflamasyonu şiddetlendirdiği ve karsinogenezi tetiklediği düşünülmektedir [42]. IL-1 β geninde polimorfizm IL-1 β salınımına ve özellikle de H.pylori infeksiyonu varlığında kardiya dışı mide kanseri riskinin artmasına neden olur.

İnterlökin 6 (IL-6): Benzer şekilde mide kanseri hücrelerini otokrin olarak uyarır. IL-1 α ve IL-6'nın her ikisi de tümör hücreleri tarafından birbirlerinin ekspresyonunu uyarır (Şekil 6).

İnterlökin 8 (IL-8): IL-8'i kodlayan gen birçok fonksiyonel polimorfizm göstermektedir. Lökosit kemotaktik aktivite ile tanımlanan IL-8 mide mukozal hücreleri için güçlü bir büyüme faktörü olan reg protein ekspresyonunu stimüle ederek gastrik inflamatuvar yanıtı aktive eder [43]. CXC kemokin ailesinin bir üyesi olan IL-8, mide tümörlerinin %80'inden fazlasında aktif rol alır. IL-8, mide kanseri hücreleri tarafından EGF reseptörü, tip IV kollajenaz (metalloproteinaz (MMP) -9), VEGF ve IL-8 mRNA'nın ekspresyonunu arttırırken, E-kadherin mRNA ekspresyonunu azaltır.

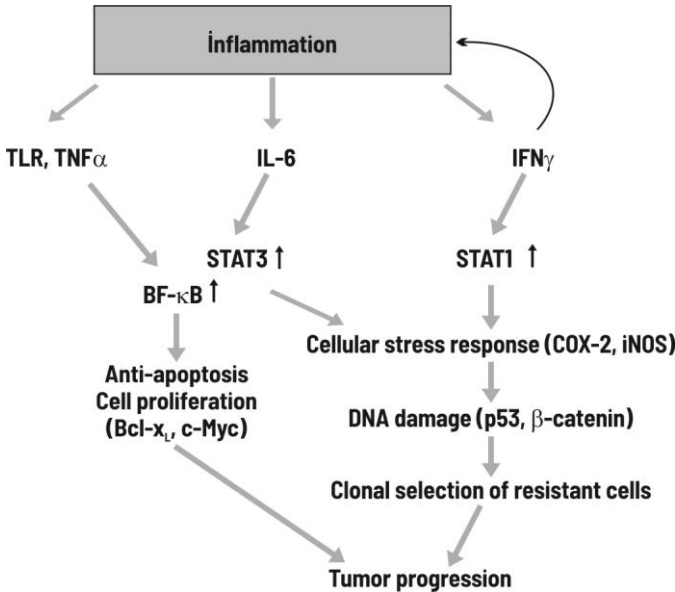
Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α): Monosit ve makrofajlar tarafından üretilen, inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynayan TNF- α 'nın promotör bölgesindeki polimorfizmle-

rin de mide kanseri açısından risk taşıdığı belirtilmiştir [44]. Birçok çalışma TNF- α -308G>A tek nükleotid polimorfizmine (SNP) odaklanmıştır.

İnterlökin 16 (IL-16): Monositlerden tümör ile ilgili inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. IL-16 geninin 1155618 T/G polimorfizminin mide kanserine yakınlığı artırdığı gösterilmiştir [45].

İnterferon gama (INF γ): INFG1-56T aleli olan homozigot kişilerde INFG1-56C homozigot aleli olanlara göre mide kanseri gelişme riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir [46].

Selenoprotein S1 (SEPS1): Endoplazmik retikulumdan salınan SEPS 1, hücreleri oksidatif hasardan ve apoptozisten korumaktadır. SEPS1'in -10G>A protomer polimorfizminin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırdığı, intestinal tip mide kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [47].



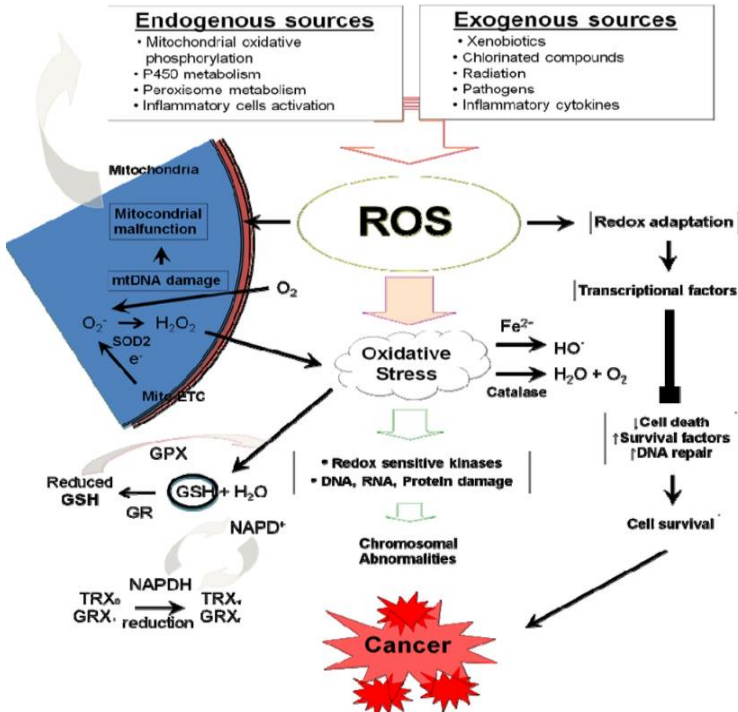
Şekil 6. Proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu tümör progresyonu. Anormal şekilde aktive olan STAT3 ve NF- κ B sinyalleri, hücre proliferasyonunu ve antiapoptotik faktörleri indükler. Anormal şekilde aktive olan STAT1 sinyali, hücresel stres tepkilerini indükler ve DNA hasarına yol açarak dirençli hücrelerin klonal seçimine neden olur. Bu sinyaller tümör oluşumunu düzenler [48].

FOLAT METABOLİZMASINDA ROL ALAN GENLER

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR): MTHFR geninde mutasyonlar düşük folat seviyeleri ile DNA ya Urasil'in yanlış girişini tetikleyebilir ve dolayısı ile kromozomal kırıklara, mutasyonlara ve DNA hipometilasyonuna neden olabilir [49]. MTHFR 677 TT mutasyonuna sahip kişiler için mide kanseri açısından anlamlı risk bulunmaktadır [50].

Oksidatif Stres ve Mide Kanseri

DNA'da meydana gelen oksidatif hasar mutasyonlara yol açarak malign sürecin başlamasına ve ilerlemesine yol açabilir (Şekil 7). Mide mukus tabakası, bakteri ve sindirilen besinlerden gelen oksidanlara sürekli olarak maruz kalmaktadır. Mukus tabakası yüzeyi ile temas halinde olan mide epitel hücreleri oksidatif strese karşı ilk savunmadır. Akut ve kronik iltihaplanmalar sonucu aşırı derecede reaktif oksijen türlerinin oluşumu epitel hücrelerinde oksidatif strese neden olarak kanser oluşumunu destekler [51].



Şekil 7: Oksidatif stres ilişkili sinyal yolları (Mito-ETC: mitokondriyal elektron taşıma zinciri, SOD: süperoksit dismutazlar; GPX: glutatyon peroksidaz; GR: glutatyon redüktaz; GR: glutatyon redüktaz; GRX_o, glutaredoxin (oksidlenmiş); GRX_i: glutaredoxin (indirgenmiş); GSH_r: glutatyon (indirgenmiş); TRX_o, tioredoksin (oksidlenmiş); TRX_i: tioredoksin (indirgenmiş) [52].

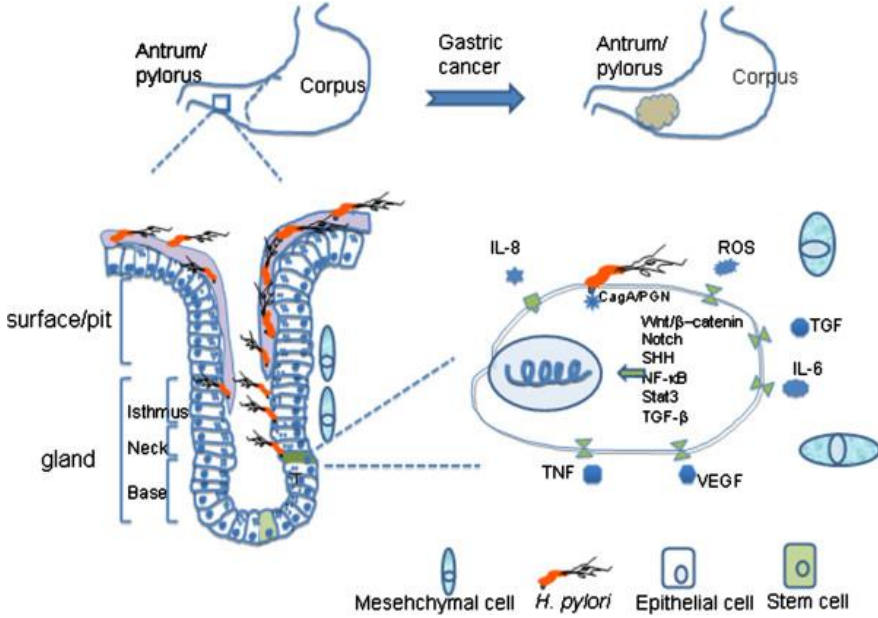
Sitokrom P450 2E1 (CYP2E1): CYP2E1 genindeki nokta mutasyonu genin transkripsiyonel aktivitesini bozar ve oluşan c2 varyant aleli protein üretimini artırır. C2 heterozigotları /c2 homozigotları her ikisi için de mide kanser riski belirgin düzeyde artmıştır [53].

Glutatyon S Transferaz (GST): Oksidatif stresin endojen ürünlerine karşı savunmada rol alırlar. GSTM1: Glutatyon S transferaz M1 esas olarak mide, karaciğer ve beyinden salgılanmaktadır. GSTM1 null genotipi Kafkaslarda artmış mide kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. GSTT1: Glutatyon S transferaz T1 esas olarak gastrointestinal sistemden salgılanmaktadır. GSTT1 null genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gösterilmiştir [54].

HELICOBACTER PYLORİ VE MİDE KANSERİ

Helikobakter pylori gastrik epitel hücrelerinde aşırı çoğalmaya yol açarak ve mide mukozasını oksidatif hasara uğratarak karsinogenez gelişimine etki edebilir. Oksidatif DNA hasarı gastrik epitel hücrelerinde çeşitli gen modifikasyonlarına neden olabilir. H. Pylori konakçı hücre içerisindeki MAP kinazların (mitojen aktive edici protein kinazlar) fosforilasyonunu başlatarak hücre bölünmesini ve farklılaşmasını hızlandırabilir. Karsinogenez sürecinde özellikle cagA, vacA, iceA ve babA suşlarının etkin olduğu düşünülmektedir (Şekil 8).

H pylori enfeksiyonu, NF-κB yolunun aktivasyonuna neden olur. NF-κB'nin H pylori tarafından aktivasyonu; proinflamatuvar sitokin seviyelerini önemli derecede artırır, ICAM-1 dahil olmak üzere birkaç hücre adezyon molekülünün üretilmesine neden olur, apoptoz dahil olmak üzere hücre büyüme yanıtlarını düzenler ve inflamatuvar ve doku onarım genlerini indükler [55].



Şekil 8: *Helicobacter pylorinin* mide kanseri ile ilişkisi. *H. pylori* enfeksiyonu, lokal mide mukozasında kronik inflamasyonu indükler; proinflamatuvar mikroçevre, kök/progenitör hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını bozabilir. Bu hücrelerde *H. pylori* veya inflamasyonun neden olduğu moleküller hasarlar, nesilden nesile taşınabilir ve tümörün başlamasını kolaylaştırabilir. Ek olarak, *H. pylori* CagA-, cagPAI pozitif suşlar, epitel hücrelerinde çoklu onkojenik sinyalleşmeyi ve epigenetik değişikliği indükler. Bu onkojenik yolların kalıcı aktivasyonu, epigenetik profildeki değişiklikler ve kök hücre farklılaşmasının kural dışılaştırılması, *H. pylori* inflamasyonunun neden olduğu karsinogenez için önemli moleküller mekanizmalar sağlar [59].

Cag Adası: *H. pylori* suşları, cag patojenizite adasının (cag-PAI) varlığı veya yokluğu bakımından tip I ve tip II olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Tip 1 suşlar; şiddetli gastrit, peptik ülser hastalığı, mide atrofisi ve kalp dışı mide kanseri yani virülans ile ilişkilidir [28-30]. cagA (+) *H. pylori* suşu ile enfekte olan gastrik epitel hücrelerinin hücre döngüsünde (MAP ki-

naz fosforilasyonunu başlattığı) ve apoptoz mekanizmalarında çeşitli değişiklikler görülmüştür [56]. CagA hücreye girdikten sonra fosforile olur ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) komplekslerinin aktivasyonu ile nötrofiller için güçlü bir kemotaktik aktive edici faktör olan IL-8'in salgılanmasını indükleyen tirozin fosfataza bağlanır [57]. Cag-PAI ayrıca, transkripsiyon faktörü AP-1'in aktivasyonu ve ERK/MAP kinaz kaskadı aktivasyonu ile c-fos ve c-jun protoonkogenlerinin ekspresyonu ile hücre yüzeyinin yeniden şekillenmesini indükler [57].

vac A geni: vac A geni, ökaryotik hücrelerde vakuol oluşumunu indükleyen ve epitelial hücre apoptozunu uyaran vakuolatör sitotoksin VacA'nın ekspresyonunu kodlar [58]. Toksin, bikarbonat ve organik anyonların salınabileceği voltaja bağlı bir kanal oluşturan epitel hücre zarına girer. H pylori ifade eden VacA ile enfekte olmuş insanlarda gastrit daha sık görülür.

bab A geni: BabA eksprese eden suşlar mide epitel hücrelerine daha sıkı yapışır ve BabA ekspresyonunun hastalık şiddetini etkileyebileceğine dair biriken önemli kanıtlar vardır [58]. babA, vacA ve cagA'ya sahip H pylori suşları en yüksek mide kanseri riskini taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice), 2015.
2. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014; 513 (7517): 202.
3. Hiyama E and Hiyama K. Minireview: Telomere and telomerase in stem cells. British Journal of Cancer, 2007; Vol 96, pp. 1020-1024.
4. Keller G, Grimm V, Vogelsang H, Bischoff P, Mueller J, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. Int J Cancer 1996; 68: 571-576.
5. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. Cancer Res 1999; 59: 159-164.
6. Hamamoto T, Yokozaki H, Semba S, Yasui W, Yunotani S, et al. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. J Clin Pathol 1997; 50: 841-846.
7. Yasui W, Tahara H, Tahara E, Fujimoto J, Nakayama J, et al. Expression of telomerase catalytic component, telomerase reverse transcriptase, in human gastric carcinomas. Jpn J Cancer Res 1998; 89: 1099-1103.
8. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. Cellular and Molecular Life Sciences 2018; 75: 4151-4162.
9. Caruso JA, Doung MT, Carey JPW, Hunt KK, Keyomarsi K. Low Molecular Weight Cyclin E in Human Cancer: Cellular Consequences and Opportunities for Targeted Therapies. Cancer Res. 2018 Oct 1; 78 (19): 5481-5491.

10. Guo X, Shi Y, Gou Y, Li J, Han S, et al. Human ribosomal protein S13 promotes gastric cancer growth through down-regulating. *J Cell Mol Med.* 2011 Feb; 15 (2): 296-306.
11. Suzuki T, Yasui W, Yokozaki H, Naka K, Ishikawa T, Tahara E. Expression of the E2F family in human gastroin-testinal carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 81: 535-538.
12. Roviello F, Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, De Falco G, et al. High incidence of familial gastric cancer in Tuscany, a region in Italy. *Oncology.*2007; 72 (3-4): 243-247.
13. Xin Liu and Kent-Man Chu. E-Cadherin and Gastric Cancer: Cause, Consequence, and Applications. *Biomed Res Int .* 2014; 2014: 637308.
14. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012; 482 (7385): 400-4.
15. Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood Rev* 2015; 29 (1): 25-32.
16. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116 (2): 281-97.
17. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5 (7): 522-31.
18. Wang M, Gu H, Qian H, Zhu W, Zhao C, et al. miR-17-5p/20a are important markers for gastric cancer and murine double minute 2 participates in their functional regulation. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 2010-2021.
19. Wu JG, Wang JJ, Jiang X, Lan JP, He XJ, et al. MiR-125b promotes cell migration and invasion by targeting PPP1CA-Rb signal pathways in gastric cancer, resulting in a poor prognosis. *Gastric Cancer.* 2015; 18: 729-739.
20. Shi DB, Wang YW, Xing AY, Gao JW, Zhang H, et al. C/EBPalpha-induced miR-100 expression suppresses tumor metastasis and growth by targeting ZBTB7A in gastric cancer. *Cancer Lett.* 2015; 369: 376-385.
21. Sugiyama T, Taniguchi K, Matsushashi N, Tajirika T, Futamura M, et al. MiR-133b inhibits growth of human gastric cancer cells by silencing pyruvate kinase muscle-splicer polypyrimidine tract-binding protein 1. *Cancer Sci.* 2016; 107: 1767-1775.
22. W K K Wu, C W Lee, C H Cho, D Fan, K Wu, J Yu & J J Y Sung. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene* 2010; 29: p5761-5771.
23. Becker KF, Keller G, Hoeffler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9: 5-11.
24. Ayatollahi H, Tavassoli A, Hossein Jafarian A, Alavi A, Shakeri S, et al. KRAS Codon 12 and 13 Mutations in Gastric Cancer in the Northeast Iran. *Iran J Pathol.* 2018 Spring; 13 (2): 167-172.
25. Yonemura Y, Ninomiya B, Yamaguchi B, Fushida H, Kimura H, et.al. Evaluation of immünreactivity for cerbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991, 51: 1034-1038.
26. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology (Bethesda).* 2010 Apr; 25 (2): 85-101.
27. Tiash S, Chowdhury EH. Growth factor receptors: promising drug targets in cancer. *J Cancer Metastasis Treat* 2015; 1: 190-200.

28. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008 Sep; 19 (9): 1523-9.
29. Viqar Syed. TGF- β Signaling in Cancer. *J Cell Biochem*. 2016 Jun; 117 (6): 1279-87.
30. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9: 5-11.
31. Kahraman A. Kanserde Tümör Supresör Genlerin Etkisi. *Sendrom* 2003; 2: 71-77.
32. Kakeji Y, Koronaga D, Tsujitani S, Baba H, Anai H, et al. Gastric Cancer with P53 overexpression has high po-tential for metastasising to lymph nodes. *Br J Cancer* 1993; 67: 589-593.
33. Sakurai S, Sano T, Nakajima T. Clinicopathological and molecular biological studies of gastric adenomas with special reference to p53 abnormality. *Pathol Int* 1995; 45: 51-57.
34. Ochiai A, Yamauchi Y, Hirohashi S. p53 mutations in the non-neoplastic mucosa of the human stomach showing intestinal metaplasia. *Int J Cancer* 1996; 69: 28-33.
35. Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, Ichii S, Nagase H, et al: The APC gene, responsible for familial adenomatous polyposis, is mutated in human gastric cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 3231-3233.
36. Hsu PI, Hsieh HL, Lee J, Lin LF, Chen HC, et al: Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1686-1694,
37. Tamura G, Sakata K, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, et al. Analysis of the fragile histidine triad gene in primary gastric carcinomas and gastric carcinoma cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 20: 98-102.
38. Cho B, Lee H, Jeong S, Bang YJ, Lee HJ, et al. Promoter hypomethylation of a novel cancer/testis antigen gene CAGE is correlated with its aberrant expression and is seen in pre-malignant stage of gastric carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307: 52-63.
39. Ono S, Oue N, Kuniyasu H, Suzuki T, Ito R, et al. Acetylated histone H4 is reduced in human gastric adenomas and carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 377-382.
40. Charles J. Sherr. Principles of Tumor Suppression. *Cell* 2004 jan. 116; 235-246.
41. Ito R, Kitadai Y, Kyo E, Yokozaki H, Yasui W, et al. Interleukin 1 alpha acts as an autocrine growth stimulator for human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 1993; 53: 4102-4106.
42. Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, et al. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell*. 2008 Nov 4; 14 (5): 408-19.
43. Yoshino N, Ishihara S, Rumi MA, Ortega-Cava CF, Yuki T, et al. Interleukin-8 regulates expression of Reg protein in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct; 100 (10): 2157-66.
44. Canedo P, Durães C, Pereira F, Regalo G, Lunet N, et al. Tumor necrosis factor alpha extended haplotypes and risk of gastric carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep; 17 (9): 2416-20.
45. Gao LB, Rao L, Wang YY, Liang WB, Li C, et al. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 se-rum levels and risk of colorectal and gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2009 Feb; 30 (2): 295-9.

46. Canedo P, Corso G, Pereira F, Lunet N, Suriano G, et al. The interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) -56C/T gene polymorphism is associated with increased risk of early gastric carcinoma. *Gut*. 2008 Nov; 57(11): 1504-8.
47. Shibata T, Arisawa T, Tahara T, Ohkubo M, Yoshioka D, et al. Selenoprotein S (SEPS1) gene -105G>A promoter polymorphism influences the susceptibility to gastric cancer in the Japanese population. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jan 13; 9,2.
48. Hanada T, Kobayashi T, Chinen T, Saeki K, Takaki H, et al. IFN γ -dependent, spontaneous development of co-lorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. *JEM* © The Rockefeller University Press Vol. 203, No. 6, June 12, 2006 1391-1397.
49. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000 Feb; 130(2): 129-32.
50. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006; 51(7): 618-24.
51. Drake M, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon ME, Schorah CJ, et al. Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis*. 1996 Mar; 17(3): 559-62.
52. Dayem AA, Choi HY, Kim JH and Cho SG. Role of Oxidative Stress in Stem, Cancer, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)*. 2010 Jun; 2(2): 859-884.
53. La Torre G, Boccia S, Ricciardi G. Glutathione S-transferase M1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett*. 2005 Jan 10; 217(1): 53-60.
54. Boccia S, La Torre G, Gianfagna F, Mannocci A, Ricciardi G. Glutathione S-transferase T1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Mutagenesis*. 2006 Mar; 21(2): 115-23.
55. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review). *International journal of oncology*. 2013; 42(1): 5-18.
56. De Luca A, Baldi A, Russo P, Todisco A, Altucci L, et al. Coexpression of *Helicobacter pylori*'s proteins CagA and HspB induces cell proliferation in AGS gastric epithelial cells, independently from the bacterial infection, *Cancer Res*. 2003 Oct 1; 63(19): 6350-6.
57. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell host & microbe*. 2012; 12(6): 764-77.
58. Kim SY, Woo CW, Lee YM, Son BR, Kim JW, et al. Genotyping caga, vaca subtype, icea1, and baba of *Helicobacter pylori* isolates from Korean patients, and their association with gastro-duodenal diseases. *J Korean Med Sci*. 2001; 16(5): 579-84.
59. Ding SZ and Zheng PY. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell re-search and the remaining challenges. *Gut Pathog*. 2012; 4: 18.

MİDE KANSERİNDE DNA TAMİR YOLAKLARI

DNA Repair Pathways in Gastric Cancer

Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-2056-8683

Sümeyye İdil Koç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-7036-7922

ÖZET

Mide kanseri, 2020 yılında teşhis edilen tüm kanserlerin %5,6'sını oluşturan ve kansere bağlı ölümlerde altıncı sırada yer alan önemli bir hastalıktır. Mide kanseri genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerden etkilenir. Kemoterapi her hastada farklı göstermektedir ve bu durumun en önemli sebeplerinden birinin gen polimorfizmleri olduğu düşünülmektedir. Gen polimorfizmlerin tespiti, mide kanserinde hedefe yönelik tedavilere ve ilaç direncinin önüne geçilmesine sebep olarak tedavide başarıyı sağlayabilir. DNA onarım sistemleri, genomların bütünlüğünün korunmasını sağlar. Hücrelerdeki hasarlı DNA'nın onarılamaması ve kanserojenlere maruz kalmak, DNA hasarının üretilmesine neden olur. Kanser hücreleri, normal hücrelere göre daha az bir DNA onarım kapasitesine sahiptir ve bu nedenle kanser hücreleri DNA onarım inhibisyonuna daha duyarlıdır. Bu bölümde mide kanserinde DNA tamir yollarını açıklayarak muhtemel ilaç hedeflerine ışık tutmaya çalışacağız.

Anahtar Kelimeler: DNA; DNA tamir yolları; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is an important disease that accounts for 5.6% of all cancers diagnosed in 2020 and ranks sixth in cancer-related deaths. Gastric cancer is affected by genetic predisposition and environmental factors. Chemotherapy differs in each patient and one of the most important causes of this condition is thought to be gene polymorphisms. Detection of gene polymorphisms in gastric cancer may lead to targeted therapies and prevention of drug resistance, thus ensuring treatment success. DNA repair systems ensure that the integrity of genomes is maintained. The inability to repair damaged DNA in cells and exposure to carcinogens cause DNA damage to be produced. Cancer cells have less DNA repair capacity than normal cells, and therefore cancer cells are more susceptible to DNA repair inhibition. In this section, we will try to shed light on possible drug targets by describing the DNA repair pathways in gastric cancer.

Keywords: DNA; DNA repair pathways; Gastric cancer

GİRİŞ

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan ve özellikle 21.yüzyılda artan sıklığı ile daha fazla yayılıma ve ölüme neden olmaktadır [1]. 2020 verilerine göre dünyada yaklaşık 19,2 milyon kanser vakası konulmuş ve bu vakaların 9,9 milyonu hayatını kaybetmiştir. Bu vakaların yaklaşık 1,1 milyonu mide kanserli hastaları oluşturmaktadır ve mide kanseri teşhisi konulmuş hastaların %7,7'si hayatını kaybetmiştir [2].

Mide kanseri hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkili olduğu bir hastalıktır ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [3]. Mide adenokarsinomunun intestinal ve diffüz olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Diffüz tip mide kanserinin patogenezi henüz aydınlatılmamıştır. Genetik değişiklikler mide kanserinde sıklıkla bulunmaktadır ve bunlar genellikle onkogenlerde fonksiyon kazanımına ve tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybına yol açan çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin kademeli olarak birikmesini içermektedir. Bu sebeple mide kanserinin patogenizinin ve moleküler olayların daha iyi anlaşılması, farklı tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlayarak tedavide başarıyı artıracaktır [4].

Memeli genomunda her gün 10^4 'ten fazla DNA hasarının ortaya çıktığı bilinmektedir ve kalıtsal materyalin gelecek nesillere aktarılabilmesi için hücrelerde DNA onarımı yapılmaktadır [5], [6] DNA onarımı, hücrelerin genetik materyalindeki hasarın tanınmasının ve onarımının tamamını kapsamaktadır [5].

Hücrelerdeki hasarlı DNA'nın onarılamaması ve kanserojenlere maruz kalmak, DNA hasarının üretilmesine neden olarak, kanser riskini artırmaktadır. Kanser hücreleri, normal hücrelere göre genel olarak daha az bir DNA onarım kapasitesine sahiptir ve bu nedenle kanser hücreleri DNA onarım inhibisyonuna daha duyarlıdır [7]. Birincil anti-kanser tedavileri, iyonlaştırıcı radyasyon ve kemoterapötik ajanlar, doğrudan veya dolaylı olarak DNA hasarına neden olarak hücre ölümünü indüklediğinden, DNA hasar yanıtının düzenliliği kanser hücrelerinin genotoksik ajanlara karşı aşırı duyarlılığına veya direncine katkıda bulunabilir. DNA onarım yolunu hedeflemek, hücre ölümünü artırabilir. Bu bilgiler doğrultusunda bilim insanları DNA onarımında görevli proteinlerin miktarlarının ya da aktivitelerinin değiştirilmesi yoluyla kanserin tedavisinde başarılı olunabileceğini düşünmektedir [8].

Pek çok genin DNA hasarı ve onarımı üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir ve 2015 yılında Nobel Kimya Ödülü, hücrelerin hasarlı DNA'yı nasıl onardığını ve genetik bilgiyi nasıl koruduğunu moleküler düzeyde haritalandırdıkları için Tomas Lindahl, Paul Modrich ve Aziz Sançar'a verilmiştir [9].

DNA HASARINA NEDEN OLAN ETKENLER

Hücresel Kaynaklı Etkenler

Helicobacter pylori enfeksiyonu, mide kanserine neden olan en önemli ajanlarından biridir ve vakaların en az %80'inde daha yüksek risk ile ilişkilidir. Kalıcı *H. pylori* enfeksiyonu oksidatif stres birikimine neden olarak mide mukozasındaki iltihabı uzatır ve mide kanserinin gelişmesine neden olur [10].

Reaktif oksijen türleri (ROS), çoklu sinyal yolları yoluyla bilgi aktarımına katılan hücrelerdeki önemli sinyal molekülleridir [11]. ROS birikimi, mitokondriyal DNA'ya ve nükleer DNA'ya zarar veren ve mide karsinogenezine yol açan oksidatif stresi artırır. Ayrıca nitrozoaktif stres, *H. pylori* enfeksiyonunun bir diğer önemli aracıdır. İndüklenebilir nitrik oksit sentazdan (iNOS) türetilen nitrik oksit (NO), bakteri kaynaklı inflamatuvar yanıtlardan sorumludur. *H. pylori*, makrofajlarda ve mide epitel hücrelerinde NO üretimine neden olur [10].

Çevresel Kaynaklı Etkenler

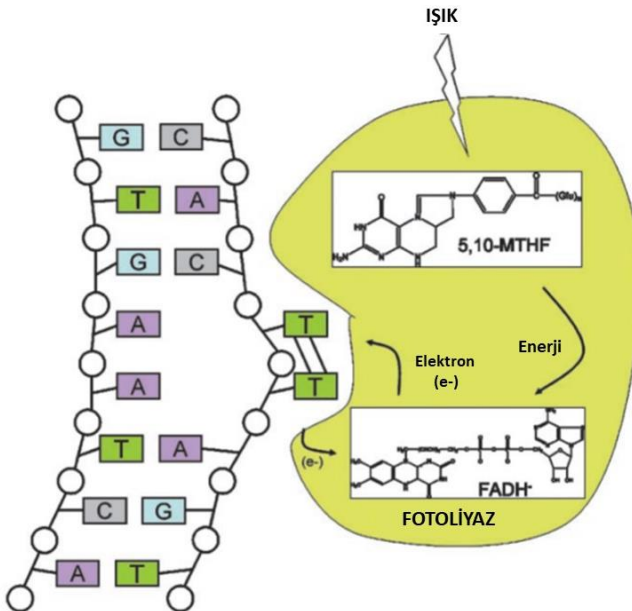
Ultraviyole, gamma ve X ışınları, genomik bütünlüğü ve dolayısıyla canlı organizmaların hayatta kalmasını tehlikeye atan fotolezyonların oluşumuna yol açan doğal genotoksik ajanlardır. UV radyasyona maruz kalmanın primidin-dimerleri oluşturarak ve gamma ışınlarının DNA'nın kırılmasına neden olarak DNA hasarı oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir [12][13].

Aflatoksin B1, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5- β]-piridin, 4-aminobifenil veya kanserojen bileşiklerin bir sınıfı olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasallar ise DNA'ya baz ekleyerek hasar oluşturmaktadırlar [14].

DNA ONARIM MEKANİZMALARI

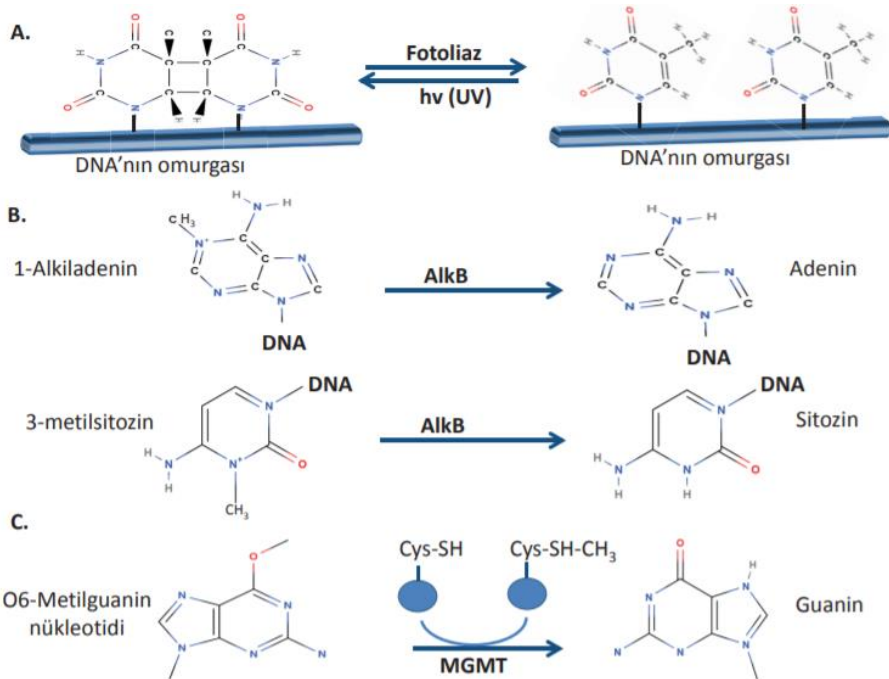
Direkt Onarım Mekanizması

Temel olarak direkt onarım mekanizması, belirli bir DNA hasarının protein kökenli enzimler tarafından tanınarak onarılmasıdır. Fotoliyaz ve DNA glikosilazları bu tanıma mekanizmasını kullanır. İnsanda fotoliyaz bulunmadığı için UV ışığa bağlı hasarlar nükleotid ekzizyon onarımı mekanizması ile olmaktadır [15].



Şekil.1. Fotoreaktivasyon ile doğrudan onarım [15].

Fotoliz, ışıktan bağımsız bir reaksiyonla pirimidin dimeri içeren DNA'ya bağlanır ve dimeri aktif bölgeye çevirir. Kataliz ışıkla başlatılır ve kofaktör, meteniltetrahidrofolat (5,10-MTHF), bir fotonu emer ve uyarma enerjisini katalitik kofaktör olan FADH'ye aktarır. Daha sonra, uyarılmış durum FADH, bir elektronu pirimidin dimerine aktarır ve dimeri iki pirimidine böler. Elektron, FADH'yi yeniden oluşturmak için flavin radikaline geri döner ve enzim, onarılan DNA'dan ayrılır [15].



Şekil.2. Direkt onarım mekanizmaları [6].

O6-metilguanin-DNA metil-transferaz (MGMT), guaninin O6 pozisyonundan eklentileri çıkararak hücreleri alkilleyici ajanların kanserojen etkilerinden koruyan bir DNA onarım enzimidir. MGMT, mide kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde promotör metilasyonu ile inaktive edilir ve bu metilasyon aracılı MGMT inaktivasyonunun mide ve pek çok kanser türünde p53 tümör baskılayıcı gende artan G: C → A: T geçiş mutasyonları sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, MGMT inaktivasyonunun genlerde mutasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, MGMT metilasyonu mide kanseri hastalarının kötü klinik sonuçlarıyla da ilişkilidir [4].

İndirekt DNA Onarım Mekanizmaları

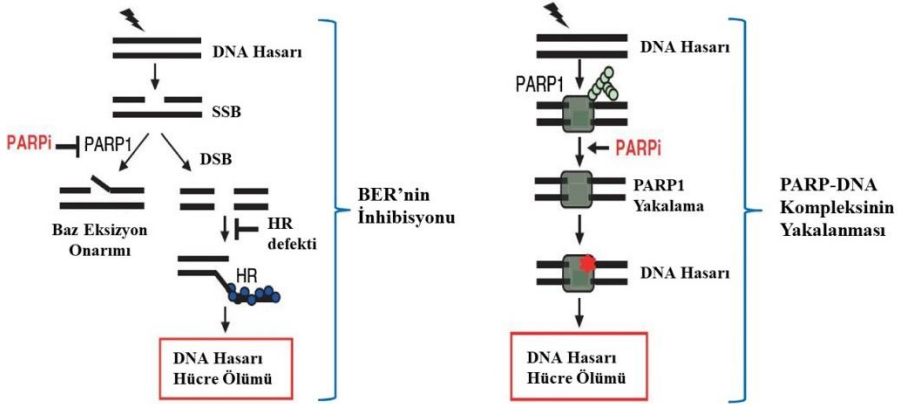
Baz Eksizyon Onarımı

Baz eksizyon onarımı (BER), her hücrede günde binlerce kez meydana gelen solunum, doğal hidroliz ve alkilasyon reaksiyonları tarafından oluşturulan oksidatif hasarla ilgilenen oldukça korunmuş bir mekanizmadır. BER yolunun ilk adımı, hasara özgü DNA glikosilazları

tarafından baz hasarının tanınması ve ortadan kaldırılmasıdır. Sonra apurinik/apirimidinik endonükleaz 1 (APE1), apurinik/apirimidinik (AP) bölgesini tanıır ve 5'-deoksiribozfosfat (dRP) ve 3'-hidroksil uçları ile tek zincirli bir kırılma oluşturan DNA omurgasını hidrolize eder. Tek zincirli kırılma oluşumunda, iplik kopmasını koruyan poli (ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP1) devreye girer. X-ışını onarımı çapraz tamamlayıcı protein 1 (XRCC1) ve DNA polimeraz β (Pol β) proteinlerini onarım bölgesine getirir ve oluşan boşluk eşlenik zincir okunarak doldurulur. Son olarak DNA ligaz-III fosfodiester bağı yaparak onarımı tamamlar ve DNA zincir bütünlüğü sağlanmış olur [16].

BER enzimlerinin hedeflenmesi ve bu inhibitörlerin radyoterapi veya kemoterapi ile kombine olarak kullanılması kanser tedavisi için önemli bir stratejidir [16].

Mide kanserinin en çok tekrarlayan mutasyona uğramış genleri, homolog rekombinasyon DNA onarımı, WNT ve PI3K-ERBB sinyal yollarının üyeleridir. Homolog rekombinasyon (HR) eksiklikleri mide kanserinde yaygın olarak görülmektedir. Homolog rekombinasyonu düzenleyen PALB2, BRCA1, BRCA2, ARID1A, ATM veya RAD51C genlerindeki mutasyonlar, mide kanserinde yaygın olarak tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara sahip hastalarda gelişen tümörler, somatik HR eksiklikleri ile ilişkili bir mutasyon özelliği göstermektedir. Bu nedenle, PARP inhibitörleri (PARPi)'nin fonksiyonlarına dayanarak, PARPi'lerin mide kanserinde uygulanmasının umut verici olduğu bilinmektedir ve PARPi, mide kanserinin klinik veya klinik öncesi tedavisinde tek başlarına ya da kombinasyon tedavisi ajanları olarak kullanılmaktadır [17].

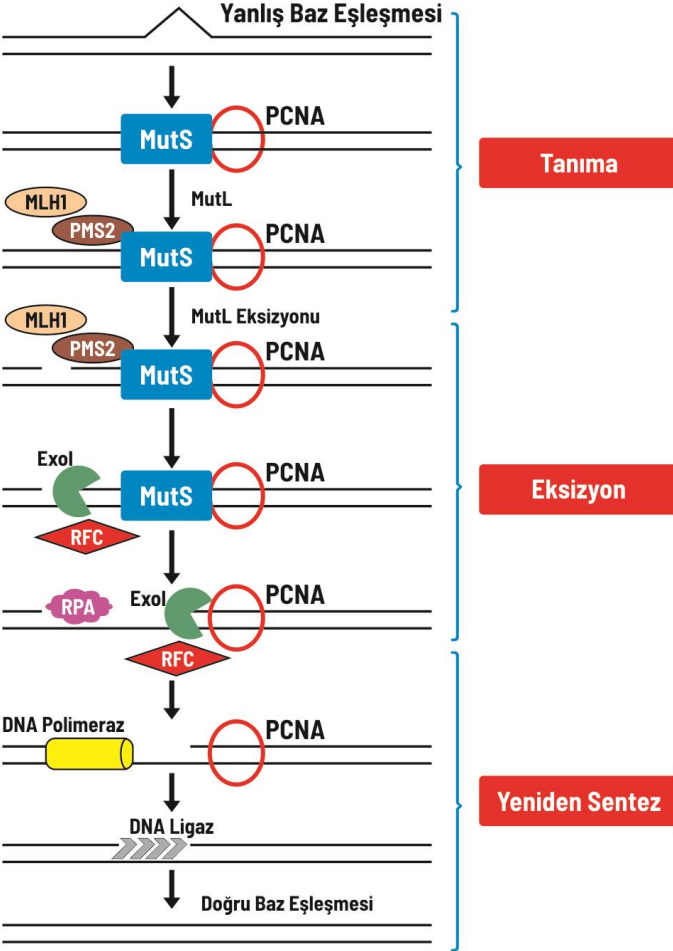


Şekil.3. PARP inhibitörlerinin etki mekanizması [18].

Hatalı DNA Eşleşme Onarımı

Replikasyon sırasında, ökaryotik hatalı DNA onarım (MMR) sisteminin birincil işlevi, DNA sarmalı içindeki uyumsuz baz çiftlerini tanımak ve düzeltmektir. Temel olarak hatalı onarımın neden olduğu mikro uydu kararsızlığı (MSI), mide kanserinde yaygındır. Hatalı DNA onarım enzimini kodlayan mutL homologu 1 (hMLH1), DNA hasarına yanıt olarak aktive edilir ve tümör hücrelerinin apoptozunu indükler. hMLH1'in promotör metilasyonunu içeren epigenetik değişiklikler, çeşitli mide kanseri türlerinin gelişiminde rol oynamaktadır [4].

MMR mekanizmasındaki bozukluklar mutasyon oluşumuna, tümör heterojenliğine ve kemoterapi direncinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, MMR mekanizması hasarlı hücrelerde yüksek oksidatif stresin meydana geldiğini ve apoptozun indüklendiğini göstermektedir [19].



Şekil.4. Hatalı eşleşme onarım mekanizması [20].

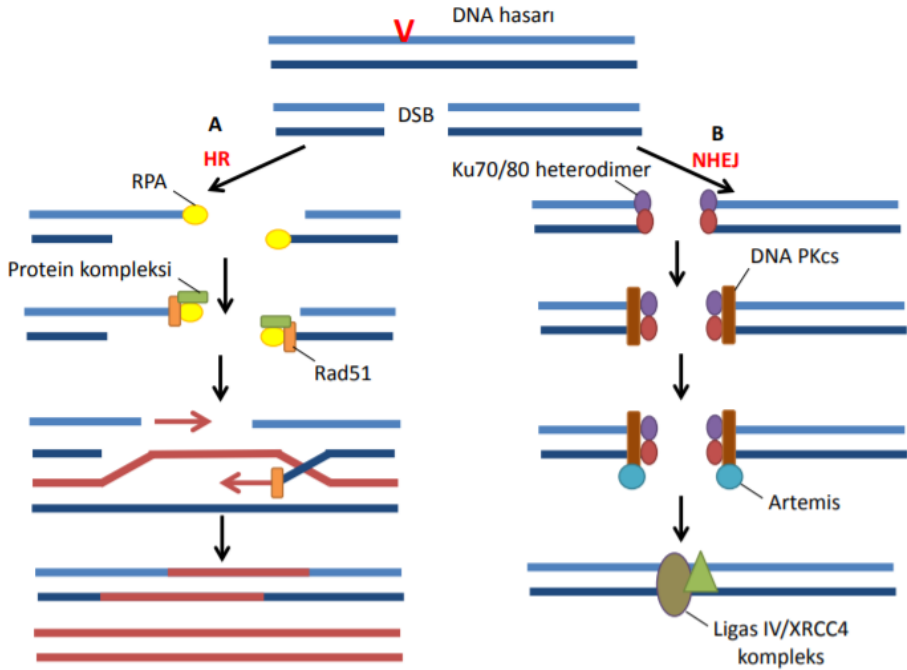
Nükleotid Eksizyon Onarımı

Nükleotid eksizyon onarımı (NER) da BER'de olduğu gibi enzimler yerine DNA bozulmasını algılar ve hasarı tanır. Memelilerde, bozulmayı tanıyan faktör; XPC proteini, RAD23 geni ve centrin-2'den oluşan bir heterotrimerik komplekstir. RAD23 geni ve centrin-2 bu kompleksi stabilize eder ve NER'nin kapasitesini sağlar [21], [22].

Önemli kemoterapötik ilaçlardan olan platin bazlı kompleksler, DNA eklentileri oluşturur ve DNA replikasyonunu durdurarak kanser hücrelerinin apoptozunu indükler. NER yolu, platin bazlı ilaçların neden olduğu DNA hasarını onarabilir ve mide kanseri hastalarının ke-

moterapötik duyarlılığını etkileyebilir. NER genlerinin polimorfizmleri mide kanseri hastalarının kemoterapötik duyarlılığını ve prognozunu iyileştirebilir. NER sisteminin endojen ve eksojen hücrel hasarların neden olduğu DNA lezyonlarını tamir etme kapasitesi, kanser kemoterapisinin başarısızlığının yanı sıra mide tümör oluşumunun önlenmesi için kritik bir olaydır. Kusurlu NER yeteneğinin mide karsinogenezine katkıda bulunduğu ve mide kanseri hastalarının kemoterapötik etkinliğini geliştirdiği anlayışı kabul görmeye devam etmektedir. NER genlerinin polimorfizmlerinin tespitinin, mide kanseri riskini tahmin etmede, bireyselleştirilmiş kemoterapötik rejimi seçmede ve gelecekte mide kanseri hastaları için prognozu iyileştirmede uygulanabileceği düşünülmektedir [21].

Çift Sarmal DNA Kırımlarının Onarımı



Şekil.5. Çift sarmal DNA kırılmalarının (DSB) onarım mekanizması [6].

Çift sarmal DNA kırıkları, hücre ölümüne ve genetik mutasyonlara yol açan önemli ölümcül hasarlardır [8]. Bu yoldaki ana araçlar, protein kinaz PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) ailesinin üyeleridir. DNA hasarı, protein tarafından tespit edildiğinde, bu araçlar hasarın bulunduğu bölgeye alınır ve DNA hasar yanıtına dahil olan aşağı akış proteinlerinin fosforilasyonu meydana gelir. Ayrıca PARP'ların da DNA hasar yanıtında önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Hatta PARP inhibitörlerinin, DNA çift sarmal kırılmaları yaparak DNA hasarına neden oldukları ve kanser tedavisinde umut verici oldukları düşünülmektedir [23].

Çift sarmal DNA kırıklarının onarımı, homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) olarak 2 alt grupta incelenmektedir. Çift sarmal DNA kırıkları G1

aşamasında NHEJ tarafından onarılrken; hücre döngüsünün S ve G2 fazlarının sonunda ise HR meydana gelir ve DNA onarımı sağlanmış olur [23].

BRCA1, S ve G2 fazlarının sonunda hücre döngüsü ilerlemesinde kilit rolü olan proteinlerle etkileşime girer ve DNA hasarlarına yanıt olarak apoptozu teşvik eder. Sonuç olarak HR'yi başlatır. BRCA2'nin ana işlevi ise DNA hasarı üzerine BRCA1 ile etkileşime girmektir. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonları HR susturma ile sonuçlanabilmektedir. BRCA eksikliği, normal sağlıklı dokularda kanser geliştirebilen genom translokasyonlarına ve anormal değişikliklere yol açar. BRCA1/2 mutasyonunu taşıyanların birinci derece akrabalarında mide kanseri gelişme riskinin 6 kata kadar artırdığı bildirilmektedir. Riskin, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında 4 kat ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında ise en az 2 kat daha fazla olduğu görülmektedir [24].

Çift sarmal DNA kırıkları onarım yolunun aşırı aktivasyonunun ise mide kanserinde ilaç direnci ile sonuçlandığı gösterilmektedir [25].

SONUÇ

Mide kanseri veya mide kanserine yatkınlığı belirlemek, mevcut ilaçlara karşı gelişen direnci önlemek ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için DNA onarımının ve bu yolların mekanizmalarının daha iyi araştırılmasına ve daha fazla hasta üzerinde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. DNA tamir yollarındaki hedeflerin inhibisyonları kanser hücrelerinin apoptoza gitmesine neden olarak yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

PARP inhibitörleri, mide kanserinin klinik veya klinik öncesi tedavisinde tek başlarına ya da kombinasyon tedavisi ajanları olarak kullanılan önemli ajanlardır. Özellikle henüz farklı kanser türlerinde faz II/III çalışmaları yapılan yeni keşfedilmiş PARP inhibitörleri mide kanserinin tedavisi için umut verici olabilir.

NER sisteminin hücresel hasarlara neden olduğu DNA lezyonlarını tamir etme kapasitesi, kanser kemoterapisinin başarısızlığının yanı sıra mide tümör oluşumunun önlenmesi için kritik bir olaydır. Gelecekte NER genlerinin polimorfizmlerinin tespiti, mide kanseri riskini tahmin etmede, bireyselleştirilmiş tedavilerde ve mide kanseri hastaları için prognozu iyileştirmede başarılı sonuçlar elde etmemize katkı sağlayabilir.

BRCA1, S ve G2 fazlarının sonunda hücre döngüsü ilerlemesinde kilit rolü olan proteinlerle etkileşime girer ve DNA hasarlarına yanıt olarak apoptozu teşvik eder. Sonuç olarak HR'yi başlatır. Ayrıca BRCA1/2 mutasyonlarının ve çift sarmal DNA kırıkları onarım yolunun aşırı aktivasyonunun engellenmesi mide kanserinde başarılı sonuçlara ulaşmamıza sebep olabilir.

Son zamanlarda özellikle kanser immünoterapilerin kanser tedavisindeki başarıları, mide kanseri tedavisi için de umut vericidir. Anti-sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA4) ve anti-programlanmış ölüm-1 (PD-1) gibi bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin, ilerlemiş mide kanseri tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumabın mide kanserinde kullanılabilmesi için faz çalışmaları devam etmektedir. İleri evre mide kanserinde PD-1 inhibitörleri ile tedavinin

daha etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu sonuçlara rağmen doğru biyobelirteçlerin tanımlanması ve bütünlleştirici klinik yaklaşımların geliştirilmesi kontrol noktası inhibitörleri geliştirmek için karşımıza çıkan önemli sorunlardır [26].

DNA onarım proteinlerinin kapsamlı olarak araştırılması, DNA onarımının işlevselliği ve genetik dayanıklılığı arasındaki etkileşimin anlaşılmasını sağlayarak etkili tedavilere ulaşmamıza neden olacaktır. Ayrıca bu proteinlerin özellikle mide kanserinde kapsamlı olarak ele alınması tedavi stratejilerinin evrelere göre düzenlenmesini sağlayabilir. Kanser ilerlemesi, tümör mikroçevresinde oksijen yetersizliğine neden olarak DNA sentezini bozup onarımının kapasitesini azaltmakta ve DNA mutasyonlarına karşı kanser hücrelerini daha yatkın duruma getirmektedir. Kanser erken evrelerde teşhisi ve DNA hasarlarını artırarak kanser hücrelerini apoptoza götürecek inhibitörlerin bulunması her ne kadar zor olsa da yapılan son çalışmalar umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward, and A. Jemal, "Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update," vol. 25, no. January, pp. 16-28, 2016.
2. H. Sung et al., "Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021.
3. K. D. Crew and A. I. Neugut, "Epidemiology of gastric cancer," vol. 12, no. 3, pp. 354-362, 2006.
4. Y. Qu, S. Dang, and P. Hou, "Gene methylation in gastric cancer," Clin. Chim. Acta, vol. 424, pp. 53-65, 2013.
5. E. Latife and K. İbrahim, "DNA Onarım Mekanizmaları," pp. 169-177, 2015.
6. I. H. Kavaklı, S. Bulut, and M. Tardu, "Kanserde Dna Tamiri Ve Tedavide Dna Tamir Yolakları," 2018.
7. J. S. Brown, B. O. Carrigan, S. P. Jackson, and T. A. Yap, "Europe PMC Funders Group Targeting DNA Repair in Cancer : Beyond PARP Inhibitors," vol. 7, no. 1, pp. 20-37, 2017.
8. L. Li, Y. Guan, X. Chen, J. Yang, and Y. Cheng, "DNA Repair Pathways in Cancer Therapy and Resistance," vol. 11, no. February, pp. 1-13, 2021.
9. "The Nobel Prize in Chemistry 2015." <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2015/summary/>.
10. T. Lin, W. Lan, Y. Chiu, C. Feng, and C. Chiu, "Statins' Regulation of the Virulence Factors of Helicobacter pylori and the Production of ROS May Inhibit the Development of Gastric Cancer," pp. 1-14, 2021.
11. J. Liu et al., "BDH2 triggers ROS-induced cell death and autophagy by promoting Nrf2 ubiquitination in gastric cancer," pp. 1-18, 2020.
12. P. Johann and J. Molinier, "Formation and Recognition of UV-Induced DNA Damage within Genome Complexity," 2020.
13. A. K. Basu, "DNA Damage, Mutagenesis and Cancer," 201.
14. M. C. Poirier, "Chemical-induced DNA Damage and Human Cancer Risk Miriam," 2012, doi: 14 (77): 283-288.

15. A. Sancar and L. A. Lindsey-boltz, "Molecular Mechanisms Of Mammalian DNA Repair And The DNA Damage Checkpoints," pp. 39-85, 2004.
16. G. J. Grundy and J. L. Parsons, "Base excision repair and its implications to cancer therapy," vol. 0, no. July, pp. 831-843, 2020.
17. Y. Wang et al., "PARP inhibitors in gastric cancer : beacon of hope," vol. 6, pp. 1-13, 2021.
18. A. D. D. Andrea, "Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance," DNA Repair (Amst), vol. 71, no. August, pp. 172-176, 2018.
19. G. Li, "Mechanisms and functions of DNA mismatch repair," pp. 85-98, 2008.
20. M. Deshpande, P. A. Romanski, Z. Rosenwaks, and J. Gerhardt, "Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability," pp. 1-24, 2020.
21. J. Liu, C. He, C. Xing, and Y. Yuan, "Nucleotide excision repair related gene polymorphisms and genetic sus-ceptibility, chemotherapeutic sensitivity and prognosis of gastric cancer," Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen., vol. 765, pp. 11-21, 2014.
22. J. A. Marteijn, H. Lans, W. Vermeulen, and J. H. J. Hoeijmakers, "Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing," Nat. Publ. Gr., 2014.
23. C. Mihailidou, M. V Karamouzis, D. Schizas, and A. G. Papavassiliou, "Biochimie Co-targeting c-Met and DNA double-strand breaks (DSBs): Therapeutic strategies in BRCA-mutated gastric carcinomas," Biochimie, vol. 142, pp. 135-143, 2017.
24. H. Cavanagh and K. M. A. Rogers, "The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers," Hered. Cancer Clin. Pract., pp. 1-7, 2015.
25. B. Altan et al., "High Expression of MRE11 - RAD50 - NBS1 Is Associated with Poor Prognosis and Chemoresis-tance in Gastric Cancer," vol. 5248, pp. 5237-5247, 2016.
26. K. Kono, S. Nakajima, and K. Mimura, "Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer," Gastric Cancer, vol. 23, no. 4, pp. 565-578, 2020.

MİDE KANSERİNDE ONKOGENLER VE TÜRÖR SÜRRESÖR GENLER

Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Gastric Cancer

Abdussamed Yasin Demir

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D.

ORCID ID: 0000-0002-0420-5017

ÖZET

Mide kanseri, dünya genelinde en yaygın görülen beşinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedeni olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mide kanserinde birçok risk faktörü mevcut olmakla birlikte, çevresel faktörlerin karsinogeneizde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Çevresel faktörlere ek olarak mide kanseri, sağlıklı onkojenik yolların deregülasyonunu içeren karmaşık çok aşamalı bir süreçtir. Bu onkojenik sinyal yolları, bazı genetik ve epigenetik değişikliklerle aşırı aktive veya inaktive edilebilir. Gen mutasyonları, gen amplifikasyonları, delesyonlar veya alelik kayıp ve kromozomal translokasyonlar gibi genetik değişiklikler onkogenlerde fonksiyon kazancına ve tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybına neden olabilir ve sonuçta mide karsinogeneizine katkıda bulunurlar.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri; Onkogenler; Tümör süpresör genler

ABSTRACT

Gastric cancer is an important public health problem as the fifth most common cancer worldwide and the fourth leading cause of cancer-related death. Although there are many risk factors in gastric cancer, it is known that environmental factors play an important role in carcinogenesis. In addition to environmental factors, gastric cancer is a complex multistage process involving deregulation of healthy oncogenic pathways. These oncogenic signaling pathways can be over-activated or inactivated by some genetic and epigenetic changes. Genetic changes such as gene mutations, gene amplifications, deletions or allelic loss and chromosomal translocations can cause gain-of-function in oncogenes and loss of function in tumor suppressor genes, ultimately contributing to gastric carcinogenesis.

Keywords: Gastric Cancer, Oncogenes; Tumor Suppressor Genes

GİRİŞ

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğü ve vücudun diğer bölgelerine yayıldığı bir hastalıktır [1]. Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunda hemen hemen her yerde başlayabilir. Normalde insan hücreleri hücre bölünmesi adı verilen

bir süreçle, vücudun ihtiyaç duyduğu yeni hücreler oluşturmak için büyür ve çoğalır. Hücreler yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde ise ölümler ve yerlerini yeni hücreler alır. Bazen bu düzenli süreç bozulur; anormal veya hasarlı hücreler büyümeleri gerekirken çoğalır ve tümörler oluşturabilir. Kanser türleri genellikle kanserlerin olduğu organ veya dokulara göre adlandırılır. Örneğin, akciğer kanseri akciğerde ve beyin kanseri beyinde başlar. Kanserler, epitel hücresi veya skuamöz hücre gibi onları oluşturan hücre tipine göre de tanımlanabilir.

Günümüzde yaklaşık 200'den fazla kanser türü vardır. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre, mide kanseri dünya genelinde en yaygın görülen beşinci kanser ve kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir [2]. Mide kanserinin patogenezinde; genelde çevresel (*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)), genetik ve diğer faktörler rol oynar [3].

Bu bölümde, mide kanseri oluşumunda etkisi olan genetik faktörler içerisinde onkogenler ve tümör süpresör genler hakkında genel bilgiler verilip bazı önemli genler ile ilgili ayrıntılı bilgi verilecektir.

Mide Kanseri

Mide kanseri, dünyada yaygın olarak görülen multifaktöriyel ve kompleks malign bir hastalıktır [3]. Mide kanserinde birçok risk faktörü mevcut olup, bunlardan bazıları Tablo 1'de belirtilmiştir [4]. Epidemiyolojik bulgular, çevresel faktörlerin karsinogeneze önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çevresel faktörler arasında diyet ve *H. pylori* ile enfeksiyon mide tümörigenezinde en sık görülen etmenlerdir. Çevresel faktörlere ek olarak mide kanseri, sağlıklı onkojenik yolların deregülasyonunu içeren karmaşık çok aşamalı bir süreçtir. Bu onkojenik sinyal yolları, bazı genetik ve epigenetik değişikliklerle aşırı aktive edilebilir. Gen mutasyonları, gen amplifikasyonu, delesyonlar veya alelik kayıp ve kromozomal translokasyonlar gibi genetik değişiklikler onkogenlerde fonksiyon kazancına ve tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybına neden olabilir ve sonuçta mide karsinogeneze katkıda bulunur [5]. Mide kanseri ile yakından ilişkili genetik değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Mide kanserinde risk faktörleri [4].

Çevresel	Genetik	Diğer
<i>Helicobacter pylori</i>	Cinsiyet	Gastrik adenomalar
Epstein-Barr Virüs (EBV)	Familyal adenomatöz polipozis koli (FAP)	Barrett's özofagus
Nitritler	Kalıtımsal nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch II)	Menetrier hastalığı
Aşırı alkol tüketimi	Genetik yaygın mide kanseri (E-cadherin <i>CDH1</i> mutasyonu)	Kronik atrofik gastrit
Tuzlu, salamura veya tütülenmiş gıdaların yüksek alımı	Polimorfizmler	Pernisiyöz anemi
Düşük lif, meyve ve sebze alımı	Peutz-Jeghers Sendromu	Gastrik metaplazi
Antioksidan tüketimi (askorbik asit, karotenoidler, folatlar ve tokoferoller)		Benign gastrik ülser
Tütün kullanımı (kardiya adenokarsinomu).		Hiperplastik polipler

Tablo 2. Mide kanserinde gözlemlenen genetik değişiklikler [5].

Gen	Değişiklik	Fonksiyon	Prognoz
Onkogenler			
<i>β-Catenin</i>	Mutasyon	Adhezyon, Sinyal iletimi	Düşük sağkalım
<i>BRAF</i>	Mutasyon	Sinyal iletimi	Mikrosatellit instabilitesi
<i>K-Ras</i>	Mutasyon	Sinyal iletimi	Düşük sağkalım ve mikrosatellit instabilitesi
<i>PIK3CA</i>	Amplifikasyon, Mutasyon	Sinyal iletimi	Düşük sağkalım
<i>EGFR</i>	Amplifikasyon	Büyüme faktörü reseptörü, Tirozin kinaz	Düşük sağkalım
<i>ERBB2</i>	Amplifikasyon, Mutasyon	Büyüme faktörü reseptörü, Tirozin kinaz	Düşük sağkalım
<i>ERBB3</i>	Aşırı ekspresyon	Büyüme faktörü reseptörü, Tirozin kinaz	Düşük sağkalım
<i>ERBB4</i>	Amplifikasyon	Büyüme faktörü reseptörü, Tirozin kinaz	Düşük sağkalım
<i>c-Met</i>	Amplifikasyon	Büyüme faktörü reseptörü	Düşük sağkalım
<i>KSAM</i>	Amplifikasyon	Büyüme faktörü reseptörü	Düşük sağkalım
<i>VEGF</i>	Aşırı ekspresyon	Büyüme faktörü reseptörü	Metastaz ve düşük sağkalım
<i>CD44</i>	Amplifikasyon	Hücre adhezyonu	Metastaz ve düşük sağkalım
<i>PRL3</i>	Amplifikasyon	Hücre sinyal molekülleri	Metastaz ve düşük sağkalım
<i>c-Myc</i>	Amplifikasyon	Transkripsiyon faktörü	Düşük sağkalım
<i>Cyclin E</i>	Amplifikasyon	Hücre döngüsü düzenleyicisi	Düşük sağkalım
Tümör süpresör genler			
<i>TP53</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Transkripsiyon faktörü	Düşük sağkalım
<i>APC</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Sinyal iletimi	Düşük sağkalım
<i>CDHI</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Adhezyon	Düşük sağkalım
<i>hMLH1/hMSH2</i>	Mutasyon	DNA yanlış eşleşme tamiri	Düşük sağkalım ve mikrosatellit instabilitesi
<i>p16</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Hücre döngüsü	p16 heterozigozite kaybı
<i>RIZ</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Nükleer histon/protein metiltransferaz	Mikrosatellit instabilitesi
<i>hMSH3</i>	Mutasyon	DNA yanlış eşleşme tamiri	Düşük sağkalım ve mikrosatellit instabilitesi
<i>hMSH6</i>	Mutasyon	DNA yanlış eşleşme tamiri	Düşük sağkalım ve mikrosatellit instabilitesi
<i>PTEN</i>	Mutasyon, Heterozigozite kaybı	Protein tirozin fosfataz	Metastaz ve düşük sağkalım
<i>bcl-2</i>	Heterozigozite kaybı	Apoptoz inhibitörü	Lenf nodu metastazı
<i>DCC</i>	Heterozigozite kaybı	Hücre adhezyonu	Düşük sağkalım
<i>NM23</i>	Heterozigozite kaybı	Nükleosit difosfat kinaz	Metastaz ve düşük sağkalım
<i>p21</i>	Kayıp	Hücre döngüsü	Düşük sağkalım
<i>FHIT</i>	Heterozigozite kaybı	Pürin metabolizması	Mikrosatellit instabilitesi
<i>BRCA1</i>	Heterozigozite kaybı	Genomik kararsızlık	Düşük sağkalım

Onkogenler

Onkogenler, proteinleri normal koşullar altında hücre sel sinyalleşme, büyüme ve farklılaşma için kritik işlevleri yerine getiren ancak anormal ekspresyon durumunda tümörjenik transformasyonu indükleyebilen bir gen sınıfını temsil eder. Bu genlerin normal, uygun şekilde düzenlenmiş versiyonlarına proto-onkogenler denir. Proto-onkogenlerin konstitütif aktivasyonu ise düzensiz hücre büyümesi ve proliferasyonuna ve nihayetinde kanserin oluşumuna ve ilerlemesine yol açar [6]. Mide kanserlerinin oluşmasında etkisi olan onkogenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Onkogenler, protein ürünleri pleiotropik olarak işlev gören ve hücre içindeki çoklu karmaşık düzenleyici basamakları etkileyen yapısal ve işlevsel olarak heterojen bir gen grubudur. Hücre proliferasyonunu, büyümesini ve farklılaşmasını, hücre döngüsü ve apoptozun kontrolünü düzenlerler. Onkogenlerin ürünleri, büyüme faktörlerini, büyüme faktörü reseptörlerini, sinyal iletimini, transkripsiyon faktörlerini ve apoptoz düzenleyicilerini ve ayrıca kromatin yeniden şekillendiricilerini içerir [6].

Proto-onkogenlerin aktif onkogenlere dönüştürülmesi için değişmemiş bir ürünün aşırı ekspresyonu (nicel) veya modifiye edilmiş bir ürünün üretimi (nitel) gibi birkaç farklı mekanizma öne sürülmüştür. Onkogen aktivasyonunun nicel formları arasında çoğalma (gen amplifikasyonu) veya büyüme düzenleyici bir geni farklı bir promotörün kontrolü altına alarak genin uygunsuz ekspresyonuna neden olan aktif bir kromatin alanına translokasyon yer alır. Niteliksel formlar ise, nokta mutasyonlarını veya kimerik bir genden yeni bir ürünün üretilmesini içerir. Onkogenlerdeki mutasyonlar genellikle sadece bir aleli etkiler. Hepsi aynı kodonda veya birbirine bitişik kodonlarda kümelenmiş olma eğilimindedir ve mutasyonlar neredeyse her zaman yanlış anlamalıdır [7].

RAS geni tüm insan malignitelerinin %20'sinde yer alan ilk insan onkogeni olarak tanımlanmıştır. Bunlar normal hücrelerde bulunmayan onkogenlerdir. Bunun yerine tümör gelişimi sırasında meydana gelen şiddetli mutasyonların bir sonucu olarak tümör hücrelerinde aktive olurlar. *RAS* geni, mitojenik sinyal iletiminde çeşitli işlevleri yerine getiren guanin nükleotid bağlayıcı proteinleri kodlar ve *RAS*'ın protein aktivitesi GTP veya GDP bağlanma (aktif-GTP bağlı ve inaktif-GDP bağlı) durumları tarafından kontrol edilir [7].

BRAF geni de onkogenler sınıfına aittir. *BRAF* proto-onkogeni normalde mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal iletim yolağında görev alır. Aktive olması ile birlikte MAP-kinazların aktivasyonunda artış meydana gelir ve buna bağlı olarak da transkripsiyon faktörlerinin üretimi artar. Başta malign melanom olmak üzere birçok tümörde *BRAF* proto-onkogeninin nokta mutasyonu sonucu onkogen aktivasyonu kazanması gözlenmektedir [8].

C-myc geni, kromozom 8 üzerinde yer alan ve ana işlevi ekspresyonu indükleyerek ve baskılayarak hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemek olan bir transkripsiyon faktörü görevi gören nükleer fosfoproteini kodlayan başka bir onkogenidir. Ayrıca proliferasyon, büyüme, farklılaşma ve anjiyogenez gibi temel hücre sel süreçlerde yer alan birkaç genin modülasyonunu ve aynı zamanda DNA onarımı ve apoptozunu içerir. *C-myc*'nin aşırı eksp-

resyonu, mide kanserlerinin %40'ından fazlasında bulunur. *C-myc* aşırı ekspresyonu, zayıf hayatta kalma ile ilişkilidir. Kronik atrofik gastrit, mide ülseri ve *H. pylori* enfeksiyonu dahil iyi huylu mide lezyonlarında, yüksek *C-myc* geni ekspresyonu olduğu bulunmuştur [7].

Tümör Süpresör Genler

Tümör baskılayıcı genler, çeşitli hücrel fonksiyonları düzenlemek için genom içinde hareket eden önemli genlerdir. Bu genler, hücre büyümesi/hücre döngüsü ilerlemesi, hücre proliferasyonu, DNA onarım mekanizmaları ve apoptoz indüksiyonu gibi diğer önemli hücrel sinyal fonksiyonlarındaki rollerine göre geniş bir şekilde sınıflandırılabilir. Fonksiyonel tümör baskılayıcı genler olmadan, kanser gelişimi için iyi bilinen bir mekanizma olan düzensiz hücre büyümesi riski yüksektir. Tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonları, mide kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünde tanımlanmıştır [9]. Mide karsinogenezinde etkisi olan tümör süpresör genler Tablo 2'de gösterilmiştir.

P53'ün aşırı ekspresyonu ve *PTEN*, E-kadherin (epitelyal kadherin), *SMAD4*, *MGMT* ve *CD82*'nin ekspresyonunun kaybı, mide karsinomlarında kötü prognoz ile önemli ölçüde ilişkilidir. *SMAD4* ekspresyonunun kaybı intestinal tipte daha yaygın iken, E-cadherin ekspresyonunun kaybı diffüz tip mide karsinomunda daha yaygın görülür. P53 ekspresyonunun kaybı, kötü farklılaşmış tümörlerde daha yaygındır. E-kadherin, *SMAD4*, *CD82*, *MGMT* ve *PTEN* ekspresyonu kaybı hastalığın ileri evresi ile ilişkilendirilirken, p16 ekspresyonu kaybı hastalığın hem erken hem de ileri evrelerinde görülür. Ayrıca, tümör baskılayıcı gen ekspresyonunun kaybı, mide kanseri tümörü ilerlemesi sırasında kademeli bir şekilde birikir ve bu birikim ile hastanın hayatta kalması arasında önemli bir korelasyon vardır [9].

TP53 geni mutasyonları insan kanserinde görülen en yaygın genetik değişikliktir. *TP53* genindeki anormallikler lösemi, meme, kolon ve akciğer kanseri dahil olmak üzere insan kanserlerinin yarısından fazlasında bulunur. Histolojik tipten bağımsız olarak insan mide karsinomlarının %60'ından fazlasında tanımlanırlar. p53 proteini, DNA hasarı meydana geldikten sonra G1/S faz geçişini önleyerek, DNA onarımına veya hücre apoptozisine izin vererek hücre döngüsü ilerlemesinde anahtar rol oynar [9].

PTEN geni, fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) -AKT'yi ve mTOR sinyal yollarının hedefini negatif olarak düzenleyen bir lipid fosfatazı kodlar. Bu yollar hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ilerlemesi ve apoptoz için hayati öneme sahiptir. *PTEN* geninin proteini ayrıca migrasyon, yapışma ve anjiyogenezi kontrol altında tutma işlevi görür. Ayrıca genomun genel stabilizasyonunda da rol oynar. Genin biallelik fonksiyon kaybı, mide kanseri gibi çeşitli kanserlerde yaygındır [9].

CDH1 geni değişikliğinden kaynaklanan E-kadherin ekspresyonu kaybı, artan kanser hücre proliferasyonu, metastazi ile ilişkilidir ve kalıtsal yaygın mide kanserinde birincil kanserojen olay olduğu düşünülmektedir. Normal hücreler, temas inhibisyonu olarak adlandırılan, dokunun yapısını ve mimarisini korumaya yardımcı olan komşu hücrelerle teması girdiklerinde çoğalmayı durdurur. Birçok dokuda hücreden hücreye temasın aracılık etmesi, kadherin adı verilen bir grup proteinin işlevidir. E-kadherin, WNT sinyal yolunun önemli

bir bileşeni olan β -katenin'e bağlanarak temas inhibisyonunu düzenler. Bu bağlanma, E-kadherin'in hücrenin çekirdeğine yer değiştirmesini önleyerek, büyüme öncesi hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmesini engeller [9].

SONUÇ

Mide kanseri, onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin önemli bir rol oynadığı karmaşık çok faktörlü bir hastalıktır. Bu genlerdeki genetik değişiklikler, histolojik tipten bağımsız olarak hastalığın ilerlemesinin tüm aşamalarında mide karsinogenezine katkıda bulunur. Mide kanserinin moleküler genetiği konusundaki anlayışımızdaki gelişmeler son on yılda büyük ölçüde hızlanmış ve hastalığı moleküler düzeyde yeniden tanımlamamızı sağlamıştır. Mevcut genomik ve proteomik teknolojilerle birlikte çeşitli risk faktörleri hakkındaki bilgi birikimimiz yüksek riskli bireylerin tanımlanmasına, öncü lezyonların hedeflenmesine, önleyici stratejilerin iyileştirilmesine ve uygun kişiselleştirilmiş tedavinin sağlanmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Majérus MA. The cause of cancer: The unifying theory. *Advances in Cancer Biology – Metastasis* 2022; 4: 100034.
2. Morgan E., Arnold M., Camargo MC., Gini A., Kunzmann AT., Matsuda T., et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine* 2022; 47: 100034
3. Gomceli I., Demiriz B., Tez M., Gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 7; 18 (37): 5164–70.
4. Göral V. Mide Kanserinde Etyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 2015; 19/1: 48-56
5. Shi J., Qu YP., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20 (38): 13804–13819.
6. Pappou EP. and Ahuja N. The role of oncogenes in gastrointestinal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 2010; (1): S2-S15.
7. Singh J., Kumar P., Verma K., Tiwary SK., Narayan G., Dixit VK. Molecular genetic changes in gastric carcinoma. *International Journal of Molecular and Immuno Oncology* 2021; 6 (1): 30-46.
8. Bahsi T. Onkogenler ve Tümör Süpresör Genler. Ataseven H. ve Sayın K. Her Yönüyle Kanser. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2020.
9. Joyce C., Rayi A., Kasi A. Tumor-Suppressor Genes. 2021 Sep 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; PMID: 30335276.

ANJİOGENEZ, İNVAZYON VE METASTAZ

Angiogenesis, Invasion and Metastasis

Hüseyin Özden

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-2786-3805

ÖZET

Anjiogenez veya neovaskülarizasyon önceden var olan damar yapılarından yeni damar yapılarının oluşmasıdır. Fizyolojik veya patolojik olabilir. Kanser hücrelerinin 2 mm'den daha fazla çoğalması ve metastaz yapabilmesi için önemli bir basamaktır. Tümörün ilk oluşmaya başladığı bölgedeki hali primer tümördür. Primer tümörler, kanser ölüm nedenlerinin %10'unu oluştururken, %90 ölüm nedeninden metastazlar sorumludur. İnvazyon tümör dokusunun ilk basamağı gibi düşünülebilir. Tümörün dokudan damar yapılarına, matrikse veya damardan dokuya geçmesi, dokudan dokuya geçmesi gibi anlamlar taşır. Tümörün bir dokuya invaze olması o dokuda çoğalması için gereklidir. Metastaz olayı daha karmaşıktır. Kanser hücrelerinin bulunduğu bölgeden başka bir bölgeye seyahat etmesi ve yayılımı olabilmektedir. Bu durum zaman içinde multi organ yetmezlikleri, emboliler veya fonksiyonel bozulmalara sebep olur. Kanser bu agresif döngüsünün yeterli anlaşılması anti-kanser ilaçların üretilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Özellikle anti-VEGF ilaçların kanser tedavisinde kullanılması gerçek anlamda bir ilerleme olmuştur. Ancak daha ileri düzeyde çalışmalara ve yeni nesil ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenez; İnvazyon; Metastaz; Neovaskülarizasyon

ABSTRACT

Angiogenesis or neovascularization is the formation of new vascular structures from pre-existing vascular structures. It can be physiological or pathological. It is an important step for cancer cells to proliferate more than 2 mm and metastasize. The state of the tumor in the area where it first started to form is the primary tumor. While primary tumors constitute 10% of cancer deaths, metastases are responsible for 90% of deaths. Invasion can be considered as the first step of tumor tissue. It has meanings such as the transition of the tumor from tissue to vascular structures, matrix or from vein to tissue, and from tissue to tissue. It is necessary for the tumor to invade a tissue for its proliferation in that tissue. Metastasis is more complex. Cancer cells can travel and spread from one region to another. This situation causes multi-organ failures, embolisms or functional impairments over time. Adequate understanding of this aggressive cycle of cancer plays a key role in

the production of anti-cancer drugs. In particular, the use of anti-VEGF drugs in the treatment of cancer has been a real advance. However, further studies and new generation drugs are needed.

Keyword: Angiogenesis; Invasion; Metastasis; Neovascularization

GİRİŞ

ANJİJENEZ

Anjiogenez, fizyolojik bir süreç olup var olan damarlardan tomurcuklanma yolu ile yeni damarların oluşması, gelişmesi anlamına gelir. Normal yaşamın bir parçası olan anjiogenez embrio gelişimi veya yara iyileşmesi gibi birçok dönemde hayati önem taşır. Embriyonik dönemde, endotel hücrelerinin hemanjiyoblastlardan farklılaşması (vaskülogenez) ile yeni damarların oluşumu gerçekleşir. Daha sonra doğumdan sonra, belirli fizyolojik süreçlerde (adet döngüsü, gebelik, yara iyileşmesi ve onarımı vb.), önceden var olan damarlara (neoanjiyogenez) dayalı olarak anjiyogenez ile yeni damar ağları oluşur.

Bir dokunun oluşması, bir organın uzaması veya hipertrofi olabilmesi için beslenmesi ve atıklarının uzaklaştırabilmesi gerekir. Bir dokunun beslenmesi veya oksijenizasyonu damarsal yapıların oluşumu ile mümkün olabilir. Aynı şekilde istenmeyen tümöral bir yapının olgunlaşabilmesi hatta ileri aşamada lenf ve kan dolaşımına katılabilmesi içinde damarsal yapılanma yani anjiogenez şarttır. Kanser hücreleri yeni damarlanma olmadan bulunduğu bölgede en fazla 1-2 mm lik çapa ulaşabilir [1]. Kanser dışında da patolojik anjiogenezde VEGF in aktif rolü vardır. Örnek olarak, maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati, inflamatuvar süreçler (örn. romatoid artrit), iskemik süreçler (miyokardiyal iske mi) veya preeklampsi gibi hastalıklar verilebilir.

Kanserin büyümesi ve gelişimi için anjiogenezin önemi 20. yüzyılda anlaşılmıştır. Anti-anjiogenez ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması kanser tedavisini farklı bir yöne kaydırmış ve başarı elde edilmiştir. Folkman 1971 de yayınladığı bir makalede tümör büyümesinin anjiogenezise bağlı olduğunu ve anjiogenezin önlenmesinin tedavide etkin olabileceğini söylemiştir [2].

Dr. Judah Folkman halen kabul gören bazı teorilerde bulunmuştur.

- Tümör 1-2 mm vasküler yapı olmaksızın büyüyebilir
- Konağın normal damarsal yapısından tomurcuklanma ile anjiogenez başlar
- Tümör hücrelerinden salınan tümör anjiogenezis faktör (TAF) anjiogenezisi başlatır
- Tedavide, TAF, yeni tomurcuklanan damar endoteli veya aradaki bir basamak hedef alınmalıdır
- Tedavi tümör oluşumu önlemeyebilir, ancak tümörün 1-2 mm'den daha fazla büyümesini ve yayılımını önleyebilir

1994 yılında Folkman laboratuvarlarında ilk defa endotel hücrelerine özgü olan *anjiostatın* keşfedilmiştir [3]. Daha sonra keşfedilen ilk anti-anjiogenez özellikteki kanser ilacı olarak *bevacizumab* ve ilk anti-anjiogenik oküler ilaç olan *pegabtanib* FDA onayı almıştır.

Damar oluşumunu indükleyen en önemli mekanizma hipoksi oluşumudur. Hipoksi bir dizi olaylar zincirini tetikler. Sonuç olarak angiogenezi başlatır.

Hipoksi faktörü (HIF)	NADPH oksidaz Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) Hem-oksijenaz	Hipoksi ile uyarılan transkripsiyon ailesi (HIF 1-3)
-----------------------	---	--

HIF + ARNT → kompleks bir yapı oluşturarak angiogenez, proliferasyon ve metabolizmayı ilgilendiren bir dizi olayı başlatır.

Anjiogenez fizyolojik şartlarda bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması halinde anjiogenez patolojik olarak oluşur.

Pro-anjiogenik etkenler
Hipoksi
Asidoz
Metabolik stres
Çoğalan hücrelerin oluşturduğu mekanik stres
İmmün ve inflamatuvar olaylar
Genetik mutasyonlar

Anjiogenez oluşumu için bazı basamakların aşılması gerekir. Öncelikle normal damar yapısında vazodilatasyon olması gerekir. Daha sonra bazal membranın ve ekstrasellüler matriksin yıkılması gerekir. Endotel hücre göçü olur. Endotel hücreler proliferer olur. Kapiller tüp formasyonu sonrası kapiller yapı oluşur.

Anjiogenez oluşumunda ve anjiogenezin baskılanmasında etkili faktörler vardır. Bunlar içerisindeki en önemli faktör vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Anjiotensin, TGF (transforming büyüme faktörü), PLGF (plasental büyüme faktörü), PDGF (trombosit salgılanan büyüme faktörü), hepatosit büyüme faktörü, PGE (prostaglandin E2), nitrik oksit, integrinler, G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör), bFGF (basic fibroblast büyüme faktörü) ve IL-8 diğer etkenlerdir.

1-VEGF

VEGF ailesi; 6p21.3 kromozomunda yer alan insan VEGF geni, büyüme faktörlerinin sistin düğümü süper ailesi olarak da adlandırılan VEGF/trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) gen ailesinin bir parçasıdır. VEGF; anjiogenezde etkili en önemli faktördür [4]. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PLGF (plasental büyüme faktörü /PLGF-1 ve PLGF-2) ailenin üyeleridir.

VEGF etkisini transmembran tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak gösterir. Bu reseptörler VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve nöropilin (NP-1 ve NP-2) olarak adlandırılır. VEGF'nin VEGF reseptöründen birine bağlanması, reseptör dimerizasyonuna, fosforilasyonuna ve

Ras/MAPK yolu, FAK/paxillin yolu, PI3K/AKT yolu veya RhoA/ROCK yolu gibi ardışık yolların aşağı akış aktivasyonuna neden olur ve bu şekilde kontrol edilir. VEGF'in reseptörüne bağlanması ile birlikte hücre içerisinde bulunan tirozin kinaz bölümü otfosforilasyonla aktifleşir. Bu işlem hücre içerisindeki ikincil habercileri uyararak tepkimeleri başlatır. Sonuç itibari ile anjiogenezde ihtiyaç duyulan hücresel çoğalma, hücre göçü, damar permeabilitesinin artması (NO salınımını uyararak), bazal membran ve matris yıkımı, endotel hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşması gibi mekanizmalar gerçekleşir.

VEGF-A: pro-anjiyogenik ajanlar arasında en güçlüsüdür. Vasküler geçirgenliği artırdığı vasküler permeabilite faktörü olarakta adlandırılır. Vasküler endotelial hücrelere seçicidir. Vasküler endotelial hücrelerdeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanır. Ayrıca nöronlarda nöropilin reseptörlerine bağlanabilir. Makrofaj, T-lenfosit veya endotel hücrelerinden salınabilir. VEGF-A etkisini özellikle VEGFR-2 ye bağlanarak gösterir. Bu bağlanma ile Fosfolipaz C-gama (PLC- γ) aracılığı ile Ras, Raf, ERK yolağı aktifleşir. Bu şekilde anjiyogenik aktiflenme olur. Vasküler permeabilite nitrik oksit salınımının artması ile olur. Ek olarak epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme büyüme faktörü beta (TGF-beta) gibi sitokinler VEGF ekspresyonunu artırır.

VEGF-B: özellikle kalp ve iskelet yapısında bulunur. Koroner anjiogenezde daha etkin olduğu düşünülür. VEGFR-1 ve NP-1'e bağlanır.

VEGF-C: VEGFR-2, VEGFR-3 ve NP-2 reseptörlerine bağlanır. Over, barsak, plsentta, tiroid bezi ve kalp gibi birçok dokuda bulur. Endotel hücrelerinin migrasyonunu ve mitogenezini uyarır. Aslında en önemli etkisi VEGFR-3 aracılığı ile lenfanjiogenezi uyarmasıdır. Kanser hücrelerinin lenfatik metastaz yapmasındaki etkisi çalışmalarda bildirilmiştir [5].

VEGF-D: VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerine bağlanabilir. Dolayısı ile endotel hücre proliferasyonuna ve lenfanjiogeneze neden olur.

VEGF-E: VEGFR-2'ye bağlanarak damar geçirgenliğinin artmasına ve endotel hücre proliferasyonuna neden olur.

VEGF-F: yılan zehirinde bulunur. VEGFR-1 ve VEGFR-2 ye bağlanır.

PLGF: damarlarda kollateral oluşumu ile ilgilidir. PLGF azaldığı zaman kollateral oluşumu bozulur, yara iyileşmesi gecikir ve iskemi gelişir.

2- VEGF Reseptörleri

VEGFR-1: hücre dışı ve hücre içi kısmı olarak iki bölümü vardır. Hücre içi kısım tirozin kinaz etkisine sahiptir. Endotel, damar düz kas hücreleri ve tümör hücrelerinde bulunur. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-F ve PLGF bu reseptöre bağlanır. Etkisi anjiogenezi baskılayıcı şekildedir. Ancak VEGFR-2 nin etkisi daha baskındır.

VEGFR-2: aynı şekilde hücre dışı ve hücre içi bölümü vardır. Hücre içi bölümü tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Endotel hücresi, osteoblast, megakaryosit, nöron ve hematopoetik kök hücrelerden sentezlenir. Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonda etkilidir. VEGFR-2 de anjiogenezi baskılayıcı rol üstlenir. VEGFR-2'nin etkisinin daha fazla olması, endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonda etkili olması bu molekülü tedavide hedef molekül yapar.

VEGFR-3: hücre dışı ve hücre içi bölümü vardır. Hücre içi bölümü tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. VEGF-C ve VEGF-D bu reseptöre bağlanır. Emrionel damarların gelişimi ve lenfanjiogenez oluşumunda etkilidir. VEGFR-3 lenfatik damarlardaki endotel hücrelerinde bulunur. VEGFR-3'ün inhibisyonu lenfanjiogenezi ve lenfatik metastazları önemli derecede azaltmaktadır [6].

Nöropilinler: NP-1 ve NP-2 nöron ve akson gelişimi için gerekli olan semaforinlere bağlanırlar. Bu reseptörlerin hücre içi tirozin kinaz aktiviteye sahip bölümleri yoktur. NP-1'e VEGF-A, VEGF-B ve PLGF bağlanır. NP-2'ye ise VEGF-A, VEGF-C ve PLGF bağlanır. Bu reseptörler endotel, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, kemik iliği ve tümör hücrelerinde üretilmektedir.

3- Anjiogenezi İnhibe Edici Tedavi Protokolleri

İlk anti-anjiogenez ilaç olan *bevacizumab*'ın böbrek ve kolorektal kanserlerde tümör progresyonunu azalttığı çalışmalarda gösterildi [7]. Bu ilaç anti-VEGF-A etkilidir. İlk olarak metastatik kolorektal kanserlerde FDA onayı aldı. Sonrasında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, HER-2 negatif meme kanserinde, glioblastoma multiforme (GBM) ve renal hücreli karsinom, metastatik servikal kanserde ve ileri evre over kanserinde onay aldı. VEGF bloke eden ilaçlar kanser dışı bazı hastalıklarda da onay almıştır. Makula ödemi, proliferatif diyabetik retinopati, koroidal neovaskülarizasyon ve neovasküler glokom gibi hastalıklarda kullanımı vardır.

VEGF-A bloke eden ilaçlar

- Bevacizumab
- Aflibersept
- Ramisurumab: mide kanserinde kullanımı vardır.

VEGF inhibisyonu yapan ilaçların tromboemboli, hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme ve kanama gibi riskleri vardır.

Tirozin kinaz inhibitörü ilaçlar

Tirozin kinazın inhibisyonu anti-anjiogenetik etki yapar. Bu etkiye sahip moleküller arasında; PDGFR (trombositten salgılanan büyüme faktör reseptörü), c-kit reseptörü, EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü), FGFR (fibroblast büyüme faktörü reseptörü) ve RET sayılabilir.

Bu etkiye yönelik üretilen ilaçlar;

Sorafenib: PDGFR, c-kit, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerini hedef alır. Geniş etki düzeyi vardır. Metastatik renal hücreli kanser ve hepatosellüler kanser için kullanım onayı almıştır [8,9].

Sunitinib: PDGFR, c-kit, RET, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerini hedef alır. Renal hücreli kanser ve gastrointestinal stromal tümörde kullanım onayı almıştır [10,11].

Pazopanib: PDGFR, c-kit, FGFR, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerini hedef alır. Renal hücreli kanserde onay almıştır [12].

Axitinib: VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerini hedef alır. Renal hücreli kanserde onay almıştır.

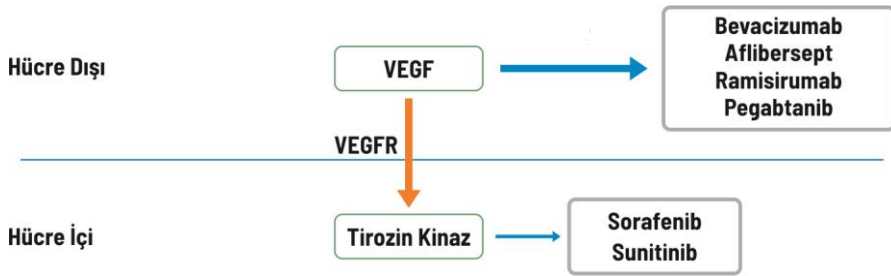
Vandetanib: RET, VEGFR ve EGFR reseptörlerini hedef alır. Medüller tiroid kanserinde onay almıştır.

Regorafenib: RET, PDGFR, c-kit, FGFR, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerini hedef alır. Metastatik kolorektal kanserde onay almıştır [13].

Levatinib: RET, VEGFR ve EGFR reseptörlerini hedef alır. Renal hücreli kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri için onay almıştır.

Cabozantinib: RET, c-kit ve VEGFR-2 reseptörlerini hedef alır. Medüller tiroid kanserinde onay almıştır.

Tablo 1: VEGF ve Tirozin kinaz düzeyine etki eden ilaçların şematik gösterimi



4- Anti-VEGF türü ilaçların mide kanser tedavisindeki yeri

Mide kanserinde, EGFR ve VEGF klinik değerlendirmede olan iki hedefdir [14]. Mide kanserinde %42-49'unda VEGF aşırı eksprese edilir ve bu nedenle en önemli terapötik hedeflerden biri haline gelir [15]. Bevacizumab, anti-VEGF etkili bir ilaçtır. Bu ajan sitotoksik kemoterapi ile kombine edilerek denenen metastatik kolorektal kanserli hastalardaki yaşamış sağkalım bildirilmiştir. Mide kanserli hastalarda yapılan çalışmada irinotekan ve sisplatinle kombine olarak %65 cevap oranı ve ortalama progresyonsuz sağkalım ile umut verici bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Kırk yedi hastadan ikisinde mide perforasyonu, birinde akut miyokart infarktüsü ve 12'sinde evre III veya IV venöz tromboemboli gelişmiştir [16]. Bevacizumab docetaxel ve oksaliplatin ile kombine edilerek denenmiş ve potansiyel sonuçlar elde edilmiştir [17]. Ramucirumab tam bir anti-VEGFR-2 insan monoklonal antikorudur. Ramucirumab genellikle iyi tolere edilir ve dirençli mide ve gastroözofageal kanserlerde genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirir [18]. Midenin metastatik veya ilerlemiş adenokarsinoması olan hastalarda yapılan bir çalışmada kombine Sorafenib (birden fazla tirozin kinaz inhibitörü), dosetaksel ve sisplatinin etkinliğini ve toksisitesini belirlemeyi amaçlamıştır. Sonuç olarak çalışma Sorafenib'in Docetaxel ile kombinasyon halinde antitümör etkilerine katkıda bulunabileceğini vurgulamıştır [19]. Sunitinib için mide kanserli hastalarda denenen kombine tedavilerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [16]. Apatinib mesilat, VEGFR-2'yi hedefleyen başka bir küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [20]. Len-

vatininib ve pembrolizumab şu an faz iki çalışmalarında oldukça etkin sonuçlar vermektedir [21]. Aflibersept de faz 2 çalışmalarında denenmektedir.

5- İmmünmodülatör grubu ilaçlar

Glutamik asit türevi küçük moleküllerdir. Anti-anjiyogenik etkisini FGF inhibe ederek gösterir. Bu grupta talidomid, lenalidomid ve pomalidomid bulunur. Multibl miyelom, miyelodisplastik sendrom, mantle hücreli lenfoma ve primer miyelofibroz tedavisinde kullanılır.

6- EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) inhibisyonu yapan ilaçlar

Birçok kanserde EGFR yolağında gen mutasyonu gözlenir. Mutasyon nedeniyle EGFR yolağı aşısı aktive olur. Tümör progresyonu artar. Epitelyal kanserler, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolorektal kanser, baş-boyun bölgesi kanseri, pankreas kanseri, meme ve over kanserlerinde kullanım onay almıştır. Bu grupta tirozin kinazı inaktive eden gefitinib, erlotinib ve afatinib ile EGFR'yi nötralize eden monoklonal antikor olan setuksimab ve panitumumab bulunur.

7- M-TOR (Mammalian Target of Rapamycin) İnhibitörleri

M-TOR; hücre içinde hücrenin büyümesi ve gelişmesi için gerekli tüm yolları aktive eden, katabolik süreçleri baskılayan bir protein kinazdır. Kanserde m-TOR sinyal yolları aktiflenir. Bu yolağı inaktive eden ilaçlar everolimus ve temsirolimus vardır. Renal hücreli kanser ve pankreatik nöroendokrin tümörde kullanım onayı almıştır.

İNVAZYON ve METASTAZ

İnvazyon kanser hücrelerinin dokuya penetre olması anlamındadır. Bu terim birçok dokuda farklı şekilde kullanılabilir. Matriks invazyonu, lenfatik invazyon veya perinöral invazyon gibi tarif edilebilir. Verilen isim aslında kliniğin seyrinide tarif eder. Metastaz ise daha komplike ve karmaşıktır. Mevcut kanserin lokal veya daha ileri bir organa taşınması ve gitdiği yerde kanser hücrelerinin çoğalması anlamındadır. Metastaz kanserden kaynaklı ölümlerin başlıca sebebidir. Mortalite ve morbiditeden sorumludur. Yapılan araştırmalar primer tümörden hergün milyonlarca hücrenin dolaşıma verilmesine rağmen çok azının metastaz yapabildiğini göstermektedir. Anlaşıldığı üzere bazı kanser hücreleri bazı koşullar olması ile ve bazı dokulara göç yapabilmektedir. Bu mekanizmanın anlaşılması aslında kanser tedavisinde en önemli basamağı oluşturur. Bu aşamada bir kanser hücrelerinin primer dokudan kopması lenfatik veya hematojen yolla nasıl bir seyir izleyeceği anlatmak için dört önemli basamak sayabiliriz.

- İnvazyon
- İnvazasyon
- Dolaşımda sağ kalım
- Extravazasyon

1- İnvazyon

İnvazyon olabilmesi için sağlam yapıların parçalanması ve kanser hücrelerinin normal yapı dışına çıkabilmesi, göç edebilmesi gerekir. Epitel hücreleri güçlü bir örtü gibidir. Sağlam bir iskelet yapısı vardır. Aktin (mikroflament), tubulin (mikrotubul), adherens bağlantı yapıları, ara filamentler ve bunlara bağlanan desmozomlar ile iyi organize sağlam polarize bir örtü oluşur. Hemidesmozomlar epitel hücresinin ara filamamnlarını (sitokeratin) integrin transmembran proteinleri aracılığıyla bazal membrana bağlar.

İnvazyon olabilmesi için bazal membran tabakasının geçilmesi elzemdir. Dolayısı ile öncelikle hücre adezyonu azalmalıdır, daha sonra proteolitik enzimler aracılığı ile matrikste yer açılması gerekir, en son aşamada ise hücresele motilite olup invazyon gerçekleşir.

Hücre adezyonunun azalması: İki hücre arası bağlantı E-kadherin proteini aracılığı ile olur. Kadherinler protein-protein interaksyonu yoluyla ekstrasellüler domainlerine bağlanırlar, aynı zamanda hücre içi domainleri ilede kateninler ve aktin hücre iskeleti ile ilişkilidir. E-kadherinlerdeki bozulma neticesinde epitelden mezenkimala geçiş vardır (EMT: epitelyal-mezenkimal geçiş). EMT de kadherin kaybı vardır. Aynı zamanda majör bir arafilament olan keratinin bir mezenkimal flament olan vimentine dönüştüğü gözlenir. EMT tümöral yapılarda etkin görülen bir olaydır. Tümörün stroma ile bağlantılı olduğu yerde yoğunlaşır. Transforming growth faktör-beta ve hepatosit growth faktör/scatter faktör EMT de görev alır. EMT sırasında E-kadherin ekspresyonundan N-kadherin (mezenkimal hücre belirteci) ekspresyonuna dönüşüm olur. Bu durumda hücre-hücre olan adezyonu hücre-matriks adezyonu olarak değiştirir [22]. Ras-MAPK ve WNT gibi sinyal iletim yolları EMT yi regüle eder. Etkileri daha çok E-kadherin transkripsiyonunu baskılamaktır. Twist bir transkripsiyon faktörüdür ve EMT yi regüle eder.

E-kadherin dışında da bazı hücre-hücre adezyon moleküllerinin kaybıda invazyon ve metastazda etkilidir. Nöral hücre adezyonunda etkili NCAM'ın kaybının tümör hücrelerinin disseminasyonunda etkili olduğu bulunmuştur. NCAM bir immünglobulin benzeri hücre adezyon molekülüdür. Bu tür moleküllerden DCC, CEACAM ve MelCAM ında bazı kanserlerde ekspresyonlarda azalma tespit edilmiştir [23].

Hücreler ekstrasellüler matrikse integrinler aracılığı ile tutunur. İntegrinler transmembran glikoprotein ailesidir. Ekstrasellüler alanda ayrı bir mekanizma ile birbirine bağlanır. Tümöral yapı olduğunda integrinler yapısal olarak değişir. Adezyon özelliği azalır. Migrasyon ve hayatta kalmaya yönelik integrin aktiviteleri artar. Bilindiği üzere $\alpha 2\beta 1$ ve $\alpha 3\beta 1$ integrinler tümör progresyonu; $\alpha 5\beta 3$, $\alpha 6\beta 6$ ve $\alpha 6\beta 4$ ise hücresele proliferasyon ve migrasyon ile ilişkilidir.

Proteolitik enzim sekresyonu: Matriks metalloproteinazlar kanser invazyonlarında en etkin proteolitik enzimdir. Bu enzim direk kanser hücresinden salınır. Doku yıkımı ile invazyonun önü açılmış olur.

İnterstisyel kollojenazlar	: Tip I, II ve III kollojeni yıkıma uğratar
Jelatinazlar	: Tip IV kollojen ve jelatini yıkar
Stromelizinler	: Tip IV kollojen ve proteoglikanları yıkıma uğratar

Hüresel motilite: Hüresel motilite çok yönlü karmaşık bir süreçtir. Hücrelerin bazal membran bağlantısı kalkması ve matriks yıkımı ile yol açılmış olur. Otokrin motilite faktörleri devreye girerek hüresel motilite başlar ve aktin hücre iskeletinin lizisi ile büzülmeler olur. En öndeki hücre matrikse tutunurken arkadakiler öne doğru hareket eder. Bu olayların akımı tümöral hücrelerden salınan sitokinler ile sitümüle edilir. Matriks yıkım ürünlerinin ve IGFs I ve II gibi bazı büyüme faktörlerinin tümör hücrelerine kemotaktik aktivite etkisi vardır.

2- İnvazasyon

Hidrostatik basınç artışı tümör hücrelerini basıncın en az olduğu yere doğru iter ve yoğunlaştırır. Ancak damar içeisine girip kana karışması tam anlaşılamamıştır. Metaztazın olabilmesi anjiogenezise bağlı olduğu kesindir. Damar içine girmesi deneysel yapılan çalışmalarda serin ve mettalloproteinazlarla ilgili bulunmuştur [24]. Tümörol damarlanmanın permeabilitesi düşük olduğu için daha kolay geçiş sağladığı düşünülmektedir. Damar içeisine gün içeisinde 3-4 milyon gram tümör karışabilir [25]. Kana karışan tümör metastaz anlamı taşımaz. Ancak lenf nodları veya kemik iliğindeki tümör metastazla ilişkilidir.

3- Dolaşımda sağkalım

Dolaşıma giren tümörün ilk olarak hayatta kalması gerekir. Dolaşımda immün sistemin aktive olması ve apoptozisle karşı karşıya kalır. Tümör hücreleri korunmak için plateletlere bağlanır. Ayrıca trombin, fibrinojen, doku faktörü ve fibrin gibi koagülasyon faktörlerine bağlanarak emboli oluşturabilir. Bir şekilde apoptoza uğramamak metastaz olasılığını çok yüksek oranda artırır. HIF-1, Bcl-2 bağlayıcı proteinlerin (BNIP3 ve NIX) ekspresyonunu artırarak ve böylece Bcl-2'nin antiapoptotik etkisini inhibe ederek hipoksi aracılı apoptozu başlatabilir. Apoptozu indüklemenin farklı bir mekanizması, p53'ün HIF-1 ile stabilizasyonudur. HIF ekspresyonunda azalma apoptoza direnci sağlayabilir.

4- Damar dışına çıkma

Damardaki sağkalım aşamasını atlatan tümör hüresinin organ parankimine geçmesi gerekir. Aslında bilindiği üzere kan damarlarından endotel dökülmeleri olmaktadır. Bazal membrana temas genel anlamda mümkündür. Tümörün bazal membrana tutunması için zaman aralıkları olabilir. Tümör hüresinin P ve E selektinlere bağlanması ile hücre-hücre adezyonu tümör hüresi ve sağlıklı hücre arasında olur ve tutunma sağlanabilir. Bir noktada biriken tümörün yapışma olasılığını artıracaktır. Tümör dokusu daha öncede bahsedildiği üzere apoptozdan korunmak için platelet gibi taşıyıcılara tutunarak küme yapmış halde seyahat ederler. Bir yere bir tümör tutunduğu zaman kemotaktik şekilde diğerlerinde grup

oluşturabilir. Fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri tümör tutunmasını kolaylaştırır. Bu bize şunuda öğretmiştir; fibronektin ve laminini hedef olan peptidlerin alınması metastaz olasılığını düşürür. Tümör hücrelerinin çok yoğunlaşması damar duvarında açılma yapabilir. Dolayısı ile ekstrasellüler matrikse tümör hücresi yoğun şekilde geçebilir. Salgılanan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), vasküler permeabiliteyi artırabilir buda ekstrasvasyonu artırır. Bu nedenle anti-VEGF kullanımında metastaz oluşumunu azaltabilir.

Metastaz yolları

Tümör metastazları hematojen, lenfatik yolla veya transçölemik olabilir.

Hematojen yayılım: Karaciğer, akciğer, kemik ve beyin hematojen yolla yayılım için en ilgili organlardır. Her organın metastaz kaynağı farklı olabilir. Karaciğere mide kanseri metastaz yaparken kemiğe meme veya akciğer kanseri metastaz yapabilir. Metastaz yapan tek iken metastaz yapılan organ birden fazla olabilir. Bir kanser birden fazla organa metastaz yapabilir.

Lenfatik metastaz: Metastaz olan lenf nodları normalden büyük ve serttir. Lenfatiklerde tıkanma ve vücudun o alanında ödem yapabilir. Bir kanser hem lenfatik hemde hematojen yolla yayılabilir. Bazı lenf nodları reaksiyonel olarak ödemlenebilir. Bu tür lenf nodlarını kanser metastazları ile karıştırmamalıyız.

Transçölemik metastaz: Peritoneal, plevral veya perikardiyal alanlara tümör hücrelerinin dökülmesidir. Tümör hücreleri bu alanlarda birikip efüzyon sebebi olabilir. Sıvı biriktirir ve eksuda vasfındadır. Eğer bu sıvı aspire edilirse tanı koydurucu olabilir. Asit vasfında olan efüzyonlar birincil tümöre sekonder gelişebilir. Örneğin over tümörlerinde transuda fasfında sıvı birikimi olabilir.

SONUÇ

Anjiyogenez tümör hücrelerinin çoğalabilmesi ve metastaz yapabilmesi için gerekli önemli bir basamaktır. İnvazyon ve metastaz aşamasına geçen tümör artık tedavisi güç bir hale gelir. Kanserli hasta ölümleri primer tümör den olmayıp daha çok metastazlarından kaynaklanmaktadır. Organ disfonksiyonu veya emboli olabilir. Metastaz gelişmesi kötü prognoz kriteri olarak kabul edilir ve tedaviye direnç gelişebilir. Metastaz sonrası çoğu hasta inop kabul edilerek ameliyat planı ertelenebilir. Asıl sorun metastazın tam olarak nasıl geliştiğini veya bir organa nasıl eklediğinin tam anlaşılmanın olmasıdır. Bu agresif seyirin basamakları doğru şekilde anlaşılırsa tümörün metastaz olanakları sınırlandırılabilir ve tedavide etkin bir yol katedilebilir. Anti-VEGF tedavisi kanser tedavisinde oldukça etkin bir rol üstlendi. Ancak mevcut tedavi protokollerinde ötesine geçmek için mevcut yolların daha iyi anlaşılması ve daha ileri düzeyde araştırmaların yapılması gerekmektedir. Metastazın mekanizması anlaşıldıkça, daha etkin tedavi sağlanabilecek, bu sayede morbidite ve mortalitenin azalacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- P Carmeliet. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* 2000 Apr; 6 (4): 389-95.
- 2- J Folkman. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971 Nov 18; 285 (21): 1182-6.
- 3- M S O'Reilly, L Holmgren, Y Shing, C Chen, R A Rosenthal, M Moses, W S Lane, Y Cao, E H Sage, J Folkman. An-giostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell.* 1994 Oct 21; 79 (2): 315-28.
- 4- Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*, 2006, 10 (4): 515-527
- 5- Yulong He, Terhi Karpanen, Kari Alitalo. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Mar 4; 1654 (1): 3-12.
- 6- Ya Li, Yaguang Weng, Liang Zhong, Huimin Chong, Sicheng Chen, Yanting Sun, Wang Li, Qiong Shi. VEGFR3 inhibition chemosensitizes lung adenocarcinoma A549 cells in the tumor-associated macrophage microenvironment through upregulation of p53 and PTEN. *Oncol Rep.* 2017 Nov; 38 (5): 2761-2773.
- 7- James C Yang, Leah Haworth, Richard M Sherry, Patrick Hwu, Douglas J Schwartzentruber, Suzanne L Topalian, Seth M Steinberg, Helen X Chen, Steven A. Rosenberg. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31; 349 (5): 427-34.
- 8- Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M Stadler, Cezary Szczylik, Stéphane Oudard, Michael Siebels, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Ewa Solska, Apurva A Desai, Frédéric Rolland, Tomasz Demkow, Thomas E Hutson, Martin Gore, Scott Freeman, Brian Schwartz, Minghua Shan, Ronit Simantov, Ronald M Bukowski, TARGET Study Group. Sora-fenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11; 356 (2): 125-34.
- 9- Josep M Llovet, Sergio Ricci, Vincenzo Mazzaferro, Philip Hilgard, Edward Gane, Jean-Frédéric Blanc, Andre Cosme de Oliveira, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24; 359 (4): 378-90.
- 10- Robert J Motzer, Thomas E Hutson, Piotr Tomczak, M Dror Michaelson, Ronald M Bukowski, Olivier Rixe, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11; 356 (2): 115-24.
- 11- Eric Raymond, Laetitia Dahan, Jean-Luc Raoul, Yung-Jue Bang, Ivan Borbath, Catherine Lombard-Bohas, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10; 364 (6): 501-13.
- 12- Robert J Motzer, Thomas E Hutson, David Cella, James Reeves, Robert Hawkins, Jun Guo, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22; 369 (8): 722-31.
- 13- Dirk Strumberg, Beate Schultheis. Regorafenib for cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Jun; 21 (6): 879-89.
- 14- Ku GY, Ilson DH: Esophagogastric cancer: targeted agents. *Cancer Treat Rev* 2010, 36 (3): 235-248.
- 15- Eva Lieto, Francesca Ferraraccio, Michele Orditura, Paolo Castellano, Anna La Mura, Margherita Pinto, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth fac-

- tor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan; 15 (1): 69-79.
- 16- Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2008; 43 (4): 256-264.
 - 17- B F El-Rayes, M Zalupski, T Bekai-Saab, L K Heilbrun, N Hammad, B Patel, et al. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol*. 2010 Oct; 21 (10): 1999-2004.
 - 18- Charles S. Fuchs, Jiri Tomasek, Jae Yong Cho, Filip Dumitru, Rodolfo Passalacqua, Chanchal Goswami Howard Safran, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 31 (4) (1989) 551-558.
 - 19- Weijing Sun, Mark Powell, Peter J O'Dwyer, Paul Catalano, Rafat H Ansari, Al B Benson 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20; 28 (18): 2947-51.
 - 20- Ruixuan Geng, Jin Li. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jan; 16 (1): 117-22.
 - 21- Akihito Kawazoe, Shota Fukuoka, Yoshiaki Nakamura, Yasutoshi Kuboki, Masashi Wakabayashi, Shogo No-mura, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Aug; 21 (8): 1057-1065.
 - 22- Jonathan M Lee, Shoukat Dedhar, Raghu Kalluri, Erik W Thompson. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*. 2006 Mar 27; 172 (7): 973-81.
 - 23- Ugo Cavallaro, Gerhard Christofori. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 Feb; 4 (2): 118-32.
 - 24- J Kim, W Yu, K Kovalski, L Ossowski. Requirement for specific proteases in cancer cell intravasation as revealed by a novel semiquantitative PCR-based assay. *Cell*. 1998 Aug 7; 94 (3): 353-62.
 - 25- T P Butler, P M Gullino. Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1975 Mar; 35 (3): 512-6.

KANSER ARAŞTIRMALARINDA BİYİNFORMATİK

Bioinformatics in Cancer Research

Mahir Budak

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
ORCID ID: 0000-0001-5610-486X

ÖZET

Kanser, genetik mutasyonlar (kalıtsal veya somatik) veya çevresel faktörler yoluyla çok sayıda faktörün neden olduğu karmaşık genetik, proteomik ve hücrel bir hastalıktır. Yeni ortaya çıkan omik teknolojileri, genomik, epigenomik, proteomik, metabolomik ve interaktomik ile biyoinformatik araçlar kanser araştırmaları ve kişiselleştirilmiş ilaç keşfi için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yüksek verimli omik teknolojilerindeki son gelişmeler, kanserinin moleküler analizinde benzeri görülmemiş bir hız ve ayrıntılarda yeni fırsatlar sağlamıştır. Bu teknolojiler sayesinde kanserin tespiti ve tedavisi büyük ölçüde kolaylaşmıştır. Örneğin, genomik analizler kanser yönetimi için gen düzenlemesi ve gen susturulması tespitlerine ipucu sağlamaktadır. Yüksek verimli dizileme (YVD) teknikleri multipleks tanısal belirteç setlerinin uygulanabilir hale gelmesini sağlamaktadır. Kanser oluşumunda mikroRNA'ların da rol aldığı keşfi, kanser araştırmacıları için yeni bir sayfa açmıştır. Diğer yandan, DNA metilasyonu motiflerinin kanser üzerindeki etkisi de yoğun olarak araştırılmaktadır. Proteomik kanser biyobelirteç keşfinde önemli bir rol oynamakla birlikte nicel proteome-hastalık ilişkileri bağlantı analizi için önemli bir araç haline almıştır. Araştırma teknikleri ve teknoloji ağı geliştikçe bilgi birikimi de önemli ölçüde artmaktadır. Tüm bu bilgilerin depolanması, sınıflandırılması ve diğer araştırmacıların ulaşımının sağlanması için de uluslararası online veri bankaları kurulmuştur. Muazzam miktarlardaki bu verilerin analizleri için daha etkili biyoinformatik araçların geliştirilmesi ve kullanılması zorunlu hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik; Kanser; Omik

ABSTRACT

Cancer is a complex genetic, proteomic, and cellular disorder caused by a variety of causes, including inherited or somatic genetic abnormalities, as well as environmental influences. Emerging omics technologies, such as genomics, epigenomics, proteomics, metabolomics, and interactomics, are increasingly being used in cancer research and tailored medication discovery, together with bioinformatics tools. Latest innovations in high-throughput omics technology have enabled unprecedented speed and detail in the molecular investigation of cancer. Cancer detection and treatment have been considerably facilitated by modern

technology. For example, genomic analyzes provide clues to gene editing and gene silencing detections for cancer management. Multiplex diagnostic marker sets are now feasible due to high-throughput sequencing (HTS) techniques. The finding that microRNAs have a role in the genesis of cancer has ushered in a new era of cancer research. On the other hand, the effect of DNA methylation motifs on cancer is an area of intense research. Proteomics has become a significant method for quantitative proteome-disease association linkage study, in addition to its importance in cancer biomarker development. As research techniques and technology network develop, knowledge accumulation increases significantly. To store and classify all of this data, as well as provide access to other academics, international web databases have been built. For the study of this massive amount of data, more effective bioinformatics tools must be developed and implemented.

Keywords: Biyoinformatik; Omik; Kanser

GİRİŞ

Son çalışmalar genomik, transkriptomik, epigenomik, proteomik, metabolomik, interaktomik ve biyoinformatik dahil olmak üzere yüksek verimli omik teknolojilerinin bir kombinasyonunu kullanır. Kanser araştırmalarında omiklerin uygulanması kanser gelişiminde moleküler motifleri ortaya çıkaran çok boyutlu analitik bir yaklaşım sağlar. Kanserin çeşitli evreleri sırasında gen, protein ve metabolit profilleri hakkında çok sayıda biyolojik bilgi ve yeni anlayışlar vermektedir. Tarama tabanlı omik teknolojilerindeki son gelişmeler olası kanser biyobelirteçlerinin keşfedilmesine olanak sağlamıştır [1].

Genomik

Genomik terimi organizmaların genomlarının incelenmesi anlamını taşımaktadır. Genomik uygulanması tümör oluşumunda (tumorigenesis) etkili olan, klinik yönetiminde önemli bir etkiye sahip olacak bir dizi yeni onkogen ve tümör baskılayıcının keşfedilmesine yol açabilir [2]. Genomik ayrıca düzenli çalışmayan moleküler yolları tanımlamak ve bu sayede altta yatan tümör oluşum mekanizmalarını aydınlatmakla kalmaz, aynı zamanda kanser tedavisi için kullanılan ilaç sınıflarının belirlenmesine de yardımcı olabilir [3]. Karmaşık biyolojik sistemlerde yeni ilaç hedefleri bulmak ve ilaç yanıtını tahmin etmek için benzersiz biyobelirteçleri belirlemek kanser genomik çalışmaları zorlu bir hedefidir. Klinik olarak faydalı biyobelirteçler yeni ve mevcut ilaçların doğru hastalara verilmesi kararına yardımcı olabilecek endikasyonların ve terapötik etkilerin tahmin edilmesi hakkında bilgilendiricidir [4]. Yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde geniş bir uygulama yelpazesi artık uygun maliyetli ve ulaşılabilir durumdadır. Bu sistemler genom dizilemeden transkriptom analizine (örn. cDNA, gen ekspresyonunun seri analizi) kadar değişen uygulamalar için kullanılabilir. Kemoterapötik sonuçla ilişkili genetik profil oluşturma kanser tedavisi için yeni hedefler gösterebilecek onkogen, tümör büyümesi ve terapötik yanıtın anlaşılmasına katkıda bulunur. Kanser genomik çalışmalarının koleksiyonu içeren ve bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulguların düzenlendiği çeşitli çevrimiçi veri tabanları mevcuttur. Kanser çalışmaları sonucunda elde edilen dizi verileri

GenBank bünyesinde barındırılmakla birlikte özelleşmiş veri tabanları bulunmaktadır. Örneğin cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>) veri tabanında kanser genomu çalışmalarının sonuçlarına çevrimiçi erişilebilir.

Epigenomik

Epigenomik kanser yönetimi için faydalı olabilecek nispeten yeni bir omik teknolojisidir. Anormal gen işlevi ve değişen gen ifadesi örüntüleri kanserin temel özellikleridir. Artan kanıtlar edinilmiş epigenetik anormalliklerin genetik değişikliklerle birlikte bu düzensizliğe neden olduğunu göstermektedir [5]. Tümör baskılayıcı genlerin epigenetik olarak susturulması çoğu kanserin patogeneğinde önemli bir rol oynar [6]. Son teknolojik gelişmeler artık kanser epigenomisinin genom çapında çalışılmasına izin verir. Epigenetik modifikasyonlar karsinogenez gelişimine katkıda bulunduğu için, epigenom hedefleme ajanlarının potansiyelinin optimize edilmesine yardımcı olabilir. Epigenomik verilerin organize edildiği online veri bankaları mevcuttur. Epigenomik verilerin analiz araçları ve veri bankaları ile ilgili bilgiler <https://epigenie.com/epigenetic-tools-and-databases/> web sitesinde özetlenmiştir.

Transkriptomik

mRNA transkript ifade profili oluşturma hücrenin aktive edilmiş genlerin transkripsiyonunu kapsadığı için modern araştırmalarda çok güçlü bir araçtır. Transkriptomikler postgenom çağıda kanserin ileri yönetiminde çeşitli roller oynar. Başlıca uygulamaları mRNA'nın tümör gen ekspresyon profiline dayanan kanser teşhisi ve prognostığının yanı sıra ilaç keşfi ve geliştirmedeki biyobelirteç uygulamalarını içerir. Memeli genomunun %2'sinden daha azı proteinleri kodlarsa da önemli bir kısmı kodlamayan RNA'lara kopyalanabilir. MikroRNA'lar transkripsiyon sonrası hedef genlerinin epigenetik düzenleyicisi olarak işlev gören tek sarmallı küçük kodlamayan RNA molekülleridir. Kanser vakalarında çok sayıda mikroRNA ifade düzeyi düzensizdir ve artan kanıtlar onkogenler veya tümör baskılayıcı genler olarak rol oynayabileceklerini göstermektedir [7]. Son yıllarda mikroRNA tümörigenezin anlaşılmasında önem kazanmaktadır ve bazılarının tanısal ve prognostik rolleri olduğuna inanılmaktadır [7], [8]. Bunların dışında, insan genomu protein kodlama potansiyeli olmayan en az 20.000 uzun kodlama yapmayan RNA'yı (lncRNA'lar) kodlar. Uzun kodlamayan RNA'ların kanserde fonksiyonel olduğunun kanıtları giderek birikmektedir ancak birçoğu henüz karakterize edilmemiştir. Aynı zamanda bu moleküller güçlü birer biyobelirteçlerdir. Tüm bu transkriptom verilerinin ilişkilendirme ve karakterizasyon analizleri için makine öğrenme (machine learning) algoritmaları sıklıkla kullanılmaktadır [9].

Proteomik

Son zamanlarda genomik üzerindeki vurgu, transkriptomik yoluyla tüm protein setinin hücresel düzeyde nasıl ifade edildiğini ve nasıl çalıştığını anlama bilimi olan proteomiğe kaydı. Proteinler fizyolojik/patolojik aktif anahtar oyuncular, mRNA seviyesinde ölçülen gen ekspresyonu ile kanserde karşılık gelen protein seviyesi arasındaki ilişki karmaşıktır.

mRNA/protein korelasyon katsayısı birden fazla izoforma sahip proteinler arasında değişiklik gösterir. Hücre içerisindeki protein seviyesinin düzenlenmesi için ayrı izoformlara özgü mekanizmalar bulunmaktadır [10]. Proteomik hem hücresele protein ekspresyon seviyelerinin hem de sinyal ağlarında yer alan protein-protein etkileşimlerinin nicel araştırmasını sağlar. Yüksek verimli proteomik teknolojileri ile tümör hücrelerinde protein ekspresyon desenlerinin izlenmesi, potansiyel kanser biyobelirteçlerini keşfetme fırsatları sunar [11]. Kanser patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak, teşhis için yeni kanser biyobelirteçleri geliştirmek ve fonksiyonel proteomik imzaları kullanarak erken tanı için proteomik uygulamaya yoğun bir ilgi vardır [12].

Proteomik analizler için çeşitli araçlar mevcuttur: Örneğin, iki boyutlu fark jel elektroforezi, protein mikrodizisi, kütle spektrometrisi (MS) ve çok boyutlu protein tanımlama teknolojisi [10]. Onkoproteomik histopatolojinin bir tamamlayıcısı olarak proteomik örüntülere dayalı erken kanser teşhisi ve taraması, kansere özgü protein ağını hedefleyen bireyselleştirilmiş terapötik kombinasyon seçimi, terapötik etkinlik ve toksisitenin gerçek zamanlı değerlendirilmesi dahil olmak üzere klinik uygulamada devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Kamu destekli ProteomicsDB (<https://www.proteomicsdb.org>) ve EMBL-EBI (<https://www.ebi.ac.uk>) gibi bünyesinde proteomik analiz araçlarını da içeren çevrimiçi veri bankaları bulunmaktadır.

Metabolomik

Metabolom belirli bir hücre, organ veya organizmada bulunan tüm küçük molekülü metabolitleri tanımlar. Metabolomik canlı sistemlerin metabolik durumunun dinamik bir portresidir. Bu yeni omik teknolojisi, herhangi bir zamanda hücrelerdeki, dokulardaki, organlardaki, vücut sıvılarındaki veya tüm vücuttaki küçük moleküler ağırlıklı bileşenlerin bir kesitini ve o andaki işlevsel durumu (veya işlevsiz durum) hakkında bilgiler verir. Böyle bir profilin okunmasından mevcut koşullarda anlamlı olan bazı aktivite durumlarını gösteren bilgiler toplanabilir. Moleküler hasara verilen hücresele tepkilerin aydınlatılması metabolomiklerle sağlanabilir ve aynı zamanda fonksiyonel bozulmalara karşı moleküler tepkilerin sonucunda yeni biyobelirteçlerinin keşfedilmesine yol açabilir. Metabolomik birçok küçük molekülün aynı anda izlenmesine ve ayrıca çok sayıda önemli hücresele yolun işlevsel olarak değerlendirilmesine izin verdiğinden kanser yönetimi için faydalıdır [13]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, metabolomiklerin toksikoloji ve biyobelirteç alanında genomik ve proteomikten daha büyük bir başarı şansına sahip olabileceğini göstermiştir [14]. İnsan Metabolom Projesi bir metabolit envanterini oluşturmayı, birçok farklı disiplinde metabolomik araştırmayı kolaylaştırabilecek kaynaklar üretmeyi ve insan vücudunda bulunan tüm metabolitleri tanımlamaya ve kataloglamaya çalışır. Aynı zamanda, metabolitler ile bunların ilişkili oldukları genler, proteinler ve yollar arasındaki bağlantılar hakkında ayrıntılı bilgi sağlar [13], [14]. Metabolomik çalışmalar hücrelerde, dokularda, organlarda veya biyolojik sıvılarda binlerce küçük molekülü analiz eder ve ardından metabolomik imzaları tanımlamak için biyoinformatik teknikleri uygulayarak küresel biyokimyasal olayları yakalar. Çip tabanlı tek-

nolojilerdeki devam eden gelişmelerin metabolomik çalışmaların maliyetini azaltması beklenebilir. Ancak, metabolitlerin çeşitli kimyasal yapıları nedeniyle metabolom analizi özellikle zordur. Metabolomik analizlerden büyük avantajlar elde edilebilmesi için fizyoloji ve metabolizmanın temel kavramları hakkında daha fazla şey bilmemiz gerekiyor.

İnteraktomik

Proteinler çoğu biyolojik süreçte önemli roller oynar ve birbirleriyle etkileşimleri biyolojik işlevleri düzenler. Bu nedenle, belirli interaktomları bulmak ve anlamak kanser araştırmalarında önemli hale gelmiştir. Son yıllarda protein-protein etkileşimlerini saptamak için bir dizi yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar kabaca üç gruba ayrılabilir: *in silico*, *in vivo* ve *in vitro*. Ancak, bu yaklaşımlar sonucunda ortaya çıkan verilerin ilişkilendirilmesi biyoinformatik yaklaşımlar gerektirir. Biyolojik sistemlerde davranış, morfoloji ve uyarılara tepki bileşenler arasındaki etkileşimler tarafından belirlenir. Bu etkileşimler genetik varyasyonlar ve adaptasyonlar ile şekillenir [15]. İnteraktomik mimari haritası karsinogenezi sistem düzeyinde deşifre etme girişimine doğru ilk adımı temsil edebilir. Protein-protein etkileşimlerinin büyük ölçekli haritaları bir hücre içindeki karmaşık moleküler mekanizmalar hakkında yeni bilgiler verir [16]. Biyolojik bir sistemin bileşenleri arasındaki dinamik etkileşimlerin profilini çıkarmak ve yolları simüle etmek yüksek verimli teknolojiler gerektirir. Mikrodizi ve proteomik analizlerindeki önemli ilerlemeler kanser biyobelirteçlerinin ve hücre yolaklarının tanımlanmasına ışık tutmayı vaat etmektedir [15].

Veritabanları ve Veri Erişimi

Kanserle ilgili verileri içeren birçok farklı veri tabanı vardır. Bazı veri tabanları tek bir tür bilgi sağlarken (mikrodizi verileri, YVD, vb.), diğerleri ise birçok farklı veri türünü depolar. Genel olarak, herhangi bir veri tabanına erişim aşağıdaki adımlardan oluşur:

- HTTP veya FTP yoluyla uzak veri tabanı açılır.
- İndirilmek istenilen veri kümeleri belirlenir.
- Bazı veri tabanları erişim kimlik bilgileri ister ancak bu erişim izinleri başvuru yapılarak alınabilir.
- İstenen kayıt sayısı az ise doğrudan web veya FTP ara yüzü üzerinden indirilir.
- İstenen kayıt sayısı fazlaysa, muhtemelen toplu indirme işlemi yoluyla indirilir. Bu işlem bazen web portalı aracılığıyla kolaylaştırılabilir, ancak sıklıkla komut satırı erişimi gerektirir.
- Veri tabanında tutulan veriler genellikle sıkıştırılmış dosya tipinde olduğundan, sıkıştırılmayı açmak gereklidir.

Bir veri tabanına erişim genellikle zor ve zaman alıcıdır; bununla birlikte, genomik verileri alma ve hesaplama iş akışını otomatikleştirmek için birçok araç geliştirilmiştir. Yüksek Performanslı Tümeleşik Sanal Ortam (HIVE) [17] ve Galaxy [18] gibi platformlar farklı kaynaklardan kamuya açık verileri alarak kullanıcının hesaplama yapması için araçlar sunar.

Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi araştırmacıların TCGA konsorsiyumu tarafından oluşturulan zengin veriyi arayabileceği, indirebileceği ve daha fazla analiz uygulayabileceği birleşik bir platform sağlar. TCGA'ya herhangi modern bir web tarayıcısında "http://cancergenome.nih.gov/" adresine gidilerek erişilebilir. YVD ve hastaya özel bilgiler gibi bazı TCGA verileri erişim kontrollüdür ve daha önce yalnızca araştırmacılara istatistiksel güç elde etmek için yeterli örneklem büyüklükleri sağlamayı amaçlayan projeler arasındaki veriler için bir meta havuz olan CGHub [19] aracılığıyla erişilebilir. şu anda, tüm kısıtlı verilere artık NCI Genomic Data Commons (GDC) aracılığıyla erişilebilir. GenBank bünyesinde barındırılan YVD verilerine <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra> adresine gidilerek ulaşılabilir. SRA veri bankası sayfanın üst kısmında basit anahtar kelime veya erişim araması için bir arama çubuğu bulunur. Buraya geçerli bir arama terimi girerek yapılan bir arama, her biri bir SRA tanımlayıcısı olan bir sonuç listesi dökümü verir. Bu veriler SRA toolkit yazılımı kullanılarak kişisel bilgisayarlara indirilebilir. SRA-toolkit yazılımı Mac OS X, Windows ve farklı Linux çeşitleri dahil olmak üzere bir dizi farklı sistem için mevcuttur. Ek uygulamalar SRA araç setinde bir araya getirilmiştir. Gelişmiş kullanımlar hakkında daha fazla bilgi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK242621/> adresinde bulunabilir. Kontrollü verileri indirmek için, yukarıda TCGA için olduğu gibi dbGaP sistemi üzerinden erişim talep etmeniz gerekir

Genetik Verilerin İşlenmesi

Analiz türünden bağımsız olarak, veri analizinin ortak bir kalıbı vardır. Veri analizi adımları tipik olarak veri toplama, kalite kontrol ve temizleme, işleme, modelleme, görselleştirme ve raporlamayı içerir. Bu adımlardan lineer bir şekilde geçilmesi beklense de geriye dönüp farklı parametreler veya araçlarla adımları tekrarlamak normaldir. Uygulamada veri analizi, aşağdakilerin bir kombinasyonunu yapabilmek için aynı adımlardan tekrar tekrar geçmeyi gerektirir: a) diğer ilgili soruları yanıtlamak, b) daha sonra gerçekteşen veri kalitesi sorunlarıyla ilgilenmek ve c) analize yeni veri setleri dahil etmek. Genel olarak, veri analizi neredeyse her zaman kusurlu verilerle ilgilenir. Eksik değerler veya kirli ölçümler birçok veri için yaygındır. Veri kalitesi kontrolü ve temizliği, herhangi bir veri kalitesi sorununu belirlemeyi ve veri setinden temizlemeyi amaçlar. Yüksek verimli genomik veriler, teknolojinin yan etkisi olarak bazen yönlendirilmiş veriler içerebilir. Dizilemeden bir örnek verilecek olursa, dizi okumaları aynı kalitede bazlara sahip değildir. Okumaların başlangıcında ve sonlarına doğru yanlış çağrılan bazlar olabilir. Bu düşük kaliteli okumaları belirlemek ve bunları kaldırmak dizi eşleme adımını iyileştirecektir.

Çoğu zaman, veriler analize hazır bir biçimde gelmez. Veri noktalarını dönüştürerek (logaritmik dönüştürme, normalleştirme vb.) başka biçimlere dönüştürmeniz veya veri kümesini rastgele veya önceden tanımlanmış bir koşulla alt kümelere ayırmanız gerekebilir. Genomik analizler için işleme birden fazla adımı içerir. Yukarıdaki dizileme analizi örneğini takiben, işleme, okumaların genoma hizalanmasını ve genler veya ilgilenilen bölgeler üzerinde nicelemeyi içerecektir. Bu sadece deneysel protokolünüz RNA dizileme ise, bir genin ne kadar ifade edildiği hakkında size fikir verebilir.

Modelleme

Bu aşamada genellikle işlenmiş veya yarı işlenmiş veriler kullanılarak verileri keşfetmek için makine öğrenimi veya istatistiksel yöntemler uygulanır. Tipik olarak, ölçülen değişkenler arasında bir ilişki ve ölçülen değişkenlere dayalı örnekler arasında bir ilişki görülmesi beklenir. Bu noktada, örneklerin deneysel tasarım tarafından beklendiği gibi gruplanıp gruplanmadığı, aykırı değerler veya başka anormallikler olup olmadığı test edilir. Bu adımdan sonra anormalliklerle başa çıkmak için ek temizleme veya yeniden işleme gerekebilir. Bir sonraki adım modellemedir. Bu genellikle ilgilendiğiniz değişkeni, ölçtüğünüz diğer değişkenlere dayalı olarak modellemeyi ifade eder. Genomik bağlamında, doku örneklerinden ölçtüğünüz genlerin ifadesinden hastaların hastalık durumunu tahmin etmeye çalışıyor olabilirsiniz. O zaman ilgilendiğiniz değişken hastalık durumudur. Bu tür bir yaklaşıma genellikle "tahmini modelleme" denir ve regresyon tabanlı makine öğrenme yöntemleri ile çözülebilir. Son olarak elde edilen sonuçların görselleştirilmesi gerekmektedir.

Biyoinformatik araçlar

Biyoinformatik araçlar, moleküler biyoloji/biyolojik veri tabanlarından anlamlı bilgileri çıkarmak ve yapısal analiz yapmak için tasarlanmış yazılım programlarıdır. Belirli projelerin gereksinimlerini karşılamak için hem standart hem de özelleştirilmiş ürünler bulunmaktadır. Genomik dizi veri tabanlarından veri alan veri madenciliği yazılımları ve ayrıca proteomik veri tabanlarından bilgileri analiz etmek ve almak için görselleştirme araçları vardır. Bunlar homoloji ve benzerlik araçları, protein fonksiyonel analiz araçları, dizi analiz araçları ve çeşitli araçlar olarak sınıflandırılabilir. Bu araçlardan bazıları günlük olarak kullanılmaktadır. Örneğin, BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) [20] gibi dizi arama programları, EMBOSS [21] ve Staden [22] paketleri gibi dizi analiz programları, THREADER veya PHD gibi yapı tahmin programları veya RasMol [23] ve WHATIF [24] gibi moleküler görüntüleme/modelleme programları.

Biyoinformatik Araçlarından bazı örnekler:

BLAST homoloji ve benzerlik araçları kategorisine girer. Bir sorgunun protein veya DNA için olup olmadığına bakılmaksızın hızlı benzerlik aramaları yapar. Bir veri tabanındaki nükleotid dizilerinin karşılaştırılması gerçekleştirilebilir. Ayrıca, sorgulanan protein dizisine karşı bir eşleşme bulmak için bir protein veri tabanı taranabilir. Karşılaştırılacak dizilerin türüne bağlı olarak farklı programlar vardır:

- blastp, bir amino asit sorgu dizisini bir protein dizisi veri tabanı ile karşılaştırır,
- blastn, bir nükleotit sorgu dizisini bir nükleotit dizisi veri tabanı ile karşılaştırır,
- blastx, tüm okuma çerçevelerinde çevrilmiş bir nükleotit sorgu dizisini bir protein dizisi veri tabanı ile karşılaştırır,
- tblastn, bir protein sorgu dizisini, tüm okuma çerçevelerinde dinamik olarak çevrilmiş bir nükleotit dizisi veri tabanı ile karşılaştırır,
- tblastx, bir nükleotit sorgu dizisinin altı çerçeveli çevirilerini, bir nükleotit dizisi veri tabanının altı çerçeveli çevirileriyle karşılaştırır.

Blast programı kişisel bilgisayarlar üzerinden lokal olarak çalıştırılabilir. Windows, MacOS ve Linux işletim sistemleri desteklenmektedir. Lokal veri tabanları oluşturularak, arama bu veri tabanları üzerinden yapılabilmektedir.

EMBOSS (European Molecular Biology Open Software Suite) bir yazılım analiz paketidir. Bir dizi formattaki verilerle çalışabilir ve ayrıca dizi verilerini Web'den alabilir. Bu paketle birlikte diğer bilim adamlarının yazılımlarını açık kaynak olarak yayınlamalarına izin veren kapsamlı kütüphaneler de sağlanmaktadır. Birçok dizi analiz programı sağlar ve tüm UNIX platformlarını destekler.

Clustalw [25] DNA ve protein dizileri için tam otomatik dizi hizalama aracıdır. İkili ve çoklu dizilerin hizalanmasında birçok uygulamanın arka planında çalıştırılır.

RasMol DNA'nın, proteinlerin ve daha küçük moleküllerin yapısını görüntülemek için güçlü bir araştırma aracıdır.

PatternHunter [26] java tabanlı bir masaüstü bilgisayarda çok az bellek kullanarak kısa sürede bir genomdaki tüm yaklaşık tekrarları tanımlayabilir.

Spades [27] YND ile elde edilen dizilerin *de-novo* birleştirilmesi için etkili bir araçtır.

Biyoinformatik ve Yazılım Dilleri

Java: Araştırma merkezleri, özel ortamlardan akademik ortamlara kadar tüm dünyaya dağıldığından ve bir dizi donanım ve işletim sistemi kullanıldığından, Java biyoinformatikte önemli bir araçtır. Java güçlü bir nesne yönelimli programlama dilidir. Bilişim sektöründe kullanımının ötesinde, dil, biyoinformatik ve hesaplamalı biyoloji dahil olmak üzere birçok alanda öne çıkmaktadır. Biyolojik ve tıbbi araştırmalardan elde edilen biyolojik veriler çoğu zaman çok büyüktür ve kişisel bilgisayarlardaki sınırlı bellek kapasiteleri ile java tabanlı bir program bu verileri analiz edilebilir.

Perl: Dizi işleme, düzenli ifade eşleştirme, dosya ayrıştırma, veri formatı dönüştürme vb. biyoinformatik analizlerde gerçekleştirilen yaygın metin işleme görevleridir. Perl bu tür görevlerde mükemmeldir ve birçok geliştirici tarafından kullanılmaktadır. Yine de özellikle biyoinformatik alanı için Perl'de tasarlanmış standart modüller yoktur. Bununla birlikte, geliştiriciler oldukça popüler hale gelen BioPerl (<https://bioperl.org/>) projesi bünyesinde kendi bireysel modüllerini tasarlamaktadırlar.

Python: Biopython ve biojava, bioperl'e çok benzer hedefleri olan açık kaynaklı projelerdir. Ancak kodları python ve java'da uygulanır. Arayüz nesnelere geliştirilmesiyle bir bioperl betiği ile erişilebilen java veya python nesnelere yazmak veya bioperl nesnelere java veya python kodundan çağırmak mümkündür. Biopython ve biojava, bioperl'den daha yeni projeler olduğu için bioperl işlevselliğini biopython ve biojava'ya taşımak için çaba harcanmaktadır. Bununla birlikte, gelecekte, bazı biyoinformatik görevlerin java veya python'da daha etkin bir şekilde uygulanabileceği öngörülmektedir. Daha fazla bilgi için biojava (<http://biojava.org/>) ve biopython (<http://biopython.org/>) web sitelerini ziyaret ediniz.

R: R biyoinformatikte en yaygın kullanılan ve güçlü programlama dillerinden biridir. Özellikle çeşitli istatistiksel araçların gerekli olduğu yerlerde ve yayın kalitesinde grafik ve fiğürlerin oluşturulmasında sıklıkla kullanılır. Farklı analiz tipleri için birçok paket geliştirilmiştir.

SONUÇ

Büyük veri kümelerinin kullanımı biyomedikal bilimlerde gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Kanser genomiği alanındaki araştırmacılar son yıllarda çalışmalarından büyük miktarda veri üretir hale gelmiştir. Bu verilerin üretilmesinden sorumlu olanlar, genellikle, ele almaya çalıştıkları araştırma sorusuna dayalı olarak bu verilerin dar bir alt kümesini analiz eder. Böyle projelerden elde edilen veriler kolayca ve ücretsiz olarak erişilebilir hale getirilirse, diğer araştırmacılara bu verileri farklı hipotezler için yeniden kullanma fırsatı yaratır. Verilerin ikincil bağımsız havuzlarda birleştirilmesi ve bu havuzlar arasında veri içeriklerinin senkronize edilmesi, verilere erişimde ortaya çıkan problemleri hafifletmeye yönelik önemli girişimlerdir. Örneğin, NCBI, Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü (EBI) ve Japonya DNA Veri Bankası (DDBJ) Uluslararası Nükleotid Dizisi Veritabanı İşbirliğinin (INSDC) bir parçası olarak düzenli veri alışverişinde bulunur. Bunlarla birlikte veri tiplerine özelleşmiş birçok ayrı veri merkezi bulunmaktadır. Ayrıca, kanser tarama testlerinin klinik uygulamalarına odaklanan ancak birincil verilerin yönetimi veya bunlara erişim ve bunların kullanımına ilişkin sınırlı bir değerlendirmeye sahip olan Kanser Genomik Kaynak Listesi gibi birleşik kanser genomik kaynakları oluşturulmuştur. Araştırmacıların kendi başlarına üretemeyecekleri miktardaki verilere erişmesinden kaynaklanan yeni anlayışlar daha güçlü biyoinformatik araçların geliştirilmesinde itici güç olmuştur. Sonuç olarak, biyoinformatik kanser araştırmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. S. Xiao and L. Zhou, "Gastric cancer: Metabolic and metabolomics perspectives (Review)," *Int J Oncol*, vol. 51, no. 1, pp. 5-17, 2017.
2. D. Li, Y. Yin, M. He, and J. Wang, "Identification of potential biomarkers associated with prognosis in gastric cancer via bioinformatics analysis," *Medical Science Monitor*, vol. 27, Feb. 2021.
3. T. Li, X. Gao, L. Han, J. Yu, and H. Li, "Identification of hub genes with prognostic values in gastric cancer by bioinformatics analysis," *World J Surg Oncol*, vol. 16, no. 1, Jun. 2018.
4. S. Zheng et al., "Screening and survival analysis of hub genes in gastric cancer based on bioinformatics," *Journal of Computational Biology*, vol. 26, no. 11, pp. 1316-1325, Nov. 2019.
5. R. Kanwal and S. Gupta, "Epigenetics and cancer," *J Appl Physiol*, vol. 109, no. 2, pp. 598-605, Aug. 2010.
6. M. A. Dawson and T. Kouzarides, "Cancer epigenetics: from mechanism to therapy," *Cell*, vol. 150, no. 1, pp. 12-27, Jul. 2012.
7. J. Hayes, P. P. Peruzzi, and S. Lawler, "MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy," *Trends Mol Med*, vol. 20, no. 8, pp. 460-469, 2014.
8. J. Hanna, G. S. Hossain, and J. Kocerha, "The potential for microRNA therapeutics and clinical research," *Frontiers in Genetics*. 2019.
9. K. Isaev et al., "Pan-cancer analysis of non-coding transcripts reveals the prognostic onco-lncRNA HOXA10-AS in gliomas," *Cell Rep*, vol. 37, no. 3, p. 109873, Oct. 2021.
10. W. Wu, W. Hu, and J. J. Kavanagh, "Proteomics in cancer research," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 12, no. 5, pp. 409-423, Sep. 2002.

11. S. Tyanova and J. Cox, "Perseus: A bioinformatics platform for integrative analysis of proteomics data in cancer research," *Methods in Molecular Biology*, vol. 1711, pp. 133–148, 2018.
12. A. Chauvin and F. M. Boisvert, "Proteomics analysis of colorectal cancer cells," *Methods in Molecular Biology*, vol. 1765, pp. 155–166, 2018.
13. Y. P. Wang, J. T. Li, J. Qu, M. Yin, and Q. Y. Lei, "Metabolite sensing and signaling in cancer," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 295, no. 33, pp. 11938–11946, Aug. 2020.
14. E. E. McGee, R. Kiblawi, M. C. Playdon, and A. H. Eliassen, "Nutritional Metabolomics in Cancer Epidemiology: Current Trends, Challenges, and Future Directions," *Curr Nutr Rep*, vol. 8, no. 3, pp. 187–201, Sep. 2019.
15. G. Cesareni, A. Ceol, C. Gavrila, L. M. Palazzi, M. Persico, and M. V. Schneider, "Comparative interactomics," *FEBS Lett*, vol. 579, no. 8, pp. 1828–1833, Mar. 2005.
16. J. de Las Rivas, D. Alonso-López, and M. M. Arroyo, "Human Interactomics: Comparative Analysis of Different Protein Interaction Resources and Construction of a Cancer Protein-Drug Bipartite Network," *Adv Protein Chem Struct Biol*, vol. 111, pp. 263–282, Jan. 2018.
17. V. Simonyan and R. Mazumder, "High-performance integrated virtual environment (hive) tools and applications for big data analysis," *Genes (Basel)*, vol. 5, no. 4, pp. 957–981, Sep. 2014.
18. J. Goecks et al., "Galaxy: a comprehensive approach for supporting accessible, reproducible, and transparent computational research in the life sciences," *Genome Biol*, vol. 11, no. 8, Aug. 2010.
19. C. Wilks et al., "The Cancer Genomics Hub (CGHub): overcoming cancer through the power of torrential data," *Database (Oxford)*, vol. 2014, 2014.
20. S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, and D. J. Lipman, "Basic local alignment search tool," *J Mol Biol*, vol. 215, no. 3, pp. 403–410, 1990.
21. P. Rice, L. Longden, and A. Bleasby, "EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite," *Trends in Genetics*, vol. 16, no. 6, pp. 276–277, Jun. 2000.
22. R. Staden, "The Staden Sequence Analysis Package," *Applied Biochemistry and Biotechnology - Part B Molecular Biotechnology*, vol. 5, no. 3, pp. 233–241, 1996.
23. R. A. Sayle and E. J. Milner-White, "RASMOL: biomolecular graphics for all," *Trends Biochem Sci*, vol. 20, no. 9, pp. 374–376, 1995.
24. Z. Ye, C. Kadolph, R. Strenn, D. Wall, E. McPherson, and S. Lin, "WHATIF: An open-source desktop application for extraction and management of the incidental findings from next-generation sequencing variant data," *Comput Biol Med*, vol. 68, pp. 165–169, Jan. 2016.
25. K. bin Li, "ClustalW-MPI: ClustalW analysis using distributed and parallel computing," *Bioinformatics*, vol. 19, no. 12, pp. 1585–1586, Aug. 2003.
26. M. Li, B. Ma, D. Kisman, and J. Tromp, "PatternHunter II: Highly sensitive and fast homology search," *J Bioinform Comput Biol*, vol. 2, no. 3, pp. 417–439, Sep. 2004.
27. A. Bankevich et al., "SPAdes: A new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing," *Journal of Computational Biology*, 201

MİDE KANSERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALAR

Stomach Cancer And In Silico Studies

Burak Tüzün

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-0420-2043

Koray Sayın

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

ORCID ID: 0000-0001-6648-5010

ÖZET

Hedefe yönelik veya hastalığın tedavisine yönelik ilaç araştırmalar toplamda 5 adımdan oluşmaktadır. Söz konusu 5 adımın ilk başta yer alan 3 adımını in silico araştırmalar oluşturmaktadır. Tahmin edilebileceği gibi araştırmalar için yüksek maliyet ve emek gerekmektedir. Maliyeti daha akıllı ve efektif kullanabilmek için in silico araştırmaların yapılması elzemdir. Bu bölümde mide kanserinde hedef alınabilecek protein yapıları ve bunlar üzerine yapılmış in silico araştırma sonuçları yer almaktadır. Söz konusu hedeflerin reseptör bağlanma bölgelerinde bulunan aminoasitler ve hedefler ile etkileşen bileşik sınıfları da sunulmuştur. Bu sayede hem hedef proteinlerin ne olduğu hem de mide kanserinde etkili olan bileşik sınıfları özet bir şekilde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Docking; İn silico; Mide kanseri; Reseptör bölgeleri

ABSTRACT

Drug researches aimed at targeting or treating the disease consist of 5 steps in total. The first 3 steps of these 5 steps are in silico research. As can be expected, high costs and labor are required for research. It is essential to conduct in silico research in order to use the cost smarter and more effectively. In this section, there are protein structures that can be targeted in gastric cancer and the results of in silico research on them. Amino acids located at the receptor binding sites of said targets and classes of compounds that interact with the targets are also presented. In this way, both the target proteins and the classes of compounds that are effective in gastric cancer are presented in a summary way.

Keyword: Docking; Gastric cancer; İn silico; Receptor sites

GİRİŞ

Günümüzün en önemli hastalıklarından biri kanserdir. Kanser, kendiliğinden, düzensiz olarak bölünüp çoğalarak buldukları bölge dışına yayılabilen ve doğal gelişimi ölüme yol açan hücreler topluluğudur. Şekil 1'de bir kanser hücresinin görünümü verilmiştir. Kansere sebep olan bir neden bulunmaktadır. Bunların başında çevresel koşullar yer almaktadır. Bu çevresel koşulların içinde insanların sağlıksız yaşam ve beslenmesi, obezite, kullanılan elektronik cihazlardan kaynaklanan yoğun radyasyon ortamı, mikroorganizma (Hepatit B, HPV, EBV,...), ve son olarak insanların enerji elde etmek ve üretim yapmak için kurduğu fabrika ve santraller sonucu ortaya çıkan birçok kimyasal madde kanser oluşumuna sebep olmaktadır. Diğer taraftan az olsa çoğu yaşlılıkla ilgili olan rastgele mutasyonlar ve kalıtsal geçişlerin neden olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1. Kanser hücresinin görünümü

Dünya da birçok kanser türü bulunmaktadır. Bu kanser türleri içinde mide kanseri hastalığı tüm dünyada sık görülen organ kanserleri arasında bulunmaktadır [1]. Türkiye'de tüm kanserler içinde mide kanseri erkeklerde görülen kanserler içinde ikinci sırada, kadınlarda görülen kanserler içinde ise üçüncü sırada yer almaktadır [2]. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda verilen istatistikler incelendiğinde, yeni tanı alan kanserlerin %8'i ve kanser hastalığı sonucu meydana gelen ölümlerin %10'u mide kanserinden ileri gelmektedir [3]. Mide kanseri dünya üzerinde en çok Japonya ve Çin ülkelerinde görülmektedir [4-5]. Yalçın ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışma ortaya koymuştur ki, mide kanseri tanı alma yaşı ortalama 57 yaştır. Türkiye'nin bölgeleri karşılaştırılması yapıldığında, ülkemizin doğu bölgesinde yaşıyan insanlar arasında kanser tanısı alan hastaların sosyo ekonomik durumu batı bölgesine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca bu kanserli hastaların içinde doğu bölgemizdeki Helikobakter Piloni gastriti ve intestinal metaplazi oranı batı bölgemize göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Kanserin birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Fakat her yöntem insanlarda aynı etki ve tepkilere neden olmamaktadır. Söz konusu yöntemler cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi, immünoterapi, hipertermi, kök hücreler, fotodinamik tedavi, kan transfüzyonu,

immünoterapi yöntemleri gibi birçok yöntem kullanılmasına rağmen, bunlardan daha etkili olan ve son yıllarda sıklıkla adını duyurarak hedeflenmiş ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemi vardır. Bu yöntemle kanser üzerine çalışan araştırmacıların kansere neden olan hücreleri değiştiren gen için her geçen gün öğrendikleri yeni bilgileri kullanarak, bu değişiklikleri tedavi edecek ilaçları geliştirebilmelerine olanaklar ve imkânlar sağlanmaktadır. Bu sebeple bu yöneme genel olarak hedeflenmiş tedavi denmektedir. Dolayısıyla bu yöntem de kanserli hücrelerin büyümesini ve yayılmasını engellemek için kullanılmaktadır.

Sağlıklı hücreler, kanserli hücrelere dönüştüğü sırada karsinogenez adı verilen bir dizi olaya maruz kalır. Artık araştırmacılar bu olay hakkında çok fazla bilgi sahibi olmaya başlamışlardır. Yapılan çalışmaların hem deneysel hem de teorik çalışmalarla ilgili olayın ilerlemesi engelleyecek yeni ve etkili ilaç adayları tasarlanmaktadır. Bu adaylarla, hedef alınan reseptör odaklı araştırmalar yapılarak kanserli hücrelerin büyüüp çoğalmasını engelleme çalışmaktadırlar.

Guo ve çalışma arkadaşları 2021 yılında [9] yaptıkları çalışmada, mide kanserinde bulunan bütün reseptör proteinleri ortaya koymuşlardır. Mide kanserini daha yakın incelemek için Cytoscape 3.7.0 programı kullanarak mide kanserindeki hedef proteinleri belirlemişlerdir. Bu protein arasında en önemli beş tanesi AKT1, ESR1, HRAS, EGFR, ve STAT3'dir. Bunun dışında toplamda 20 tane protein bulunmaktadır. Bunların hepsi **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Mide kanserinde bulunan genler

No	Genin adı	Genin tam adı
1	AKT1	AKT1 kinaz
2	ESR1	Östrojen reseptörü 1
3	HRAS	H-RAS geni
4	EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
5	STAT3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3
6	ERBB2	Reseptör tirozin-protein kinaz
7	MTOR	Rapamisin'in memeli hedefi
8	MAPK1	Mitojenle aktive olan protein kinaz 1
9	MAPK8	Mitojenle aktive olan protein kinaz 8
10	PI3KCA	Fosfoinositid 3-kinazlar katalitik, alfa polipeptid
11	MMP9	Matris metalopeptidaz 9
12	PTGS2	Prostaglandin-endoperoksit sentaz 2
13	KDR	Kinaz Ekleme Etki Alanı Alıcısı
14	MMP2	Matris metalloproteinaz-2
15	IGF1R	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
16	HIF1A	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
17	MET	MET proto-onkogeni
18	PIK3R1	Fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birim 1
19	KIT	Tirozin-protein kinaz KIT
20	CDK6	Sikline bağımlı kinaz 6

Yapılan bu hesaplamalar mide kanserinde bulunan genleri ortaya koymuşlardır. Her bir gen farklı görevleri olduğu için farklı yollarla kansere sebep olmaktadır.

Protein fosforilasyonu, proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma ve anjiyogenez gibi birçok hücreyel olayda merkezi bir rol oynar [10]. Sonuç olarak, düzenlenmemiş kinaz aktivitesi, kontrolsüz hücreyel büyümeye ve onkogenез baskılanmasında kilit bir mekanizma olan apoptozun uygunsuz düzenlenmesine neden olabilir [11]. Gelecekleşen bu olaylarda, protein kinaz B (PKB) olarak da bilinen AKT, anormal aktivasyonunun birçok insan tümöründe çok çeşitli proliferatif ve antiapoptotik süreçlerden sorumlu olduğu kabul edildiğinden, son zamanlarda bilim adamlarının bu noktaya odaklanmalarına sebep olmuştur [12]. AKT, AKT1 (PKB α), AKT2 (PKB β) ve AKT3 (PKB γ) olmak üzere üç farklı hücreyel izoformu için bulunduğuna bilinmektedir [13]. AKT1 çoğunlukla meme kanseri ve mide adenokarsinomlarında rol oynar; AKT2 yumurtalık, pankreas ve meme kanserlerinde güçlendirilir; AKT3 ise meme kanseri ve prostat hücre hatlarında güçlendirilir [14].

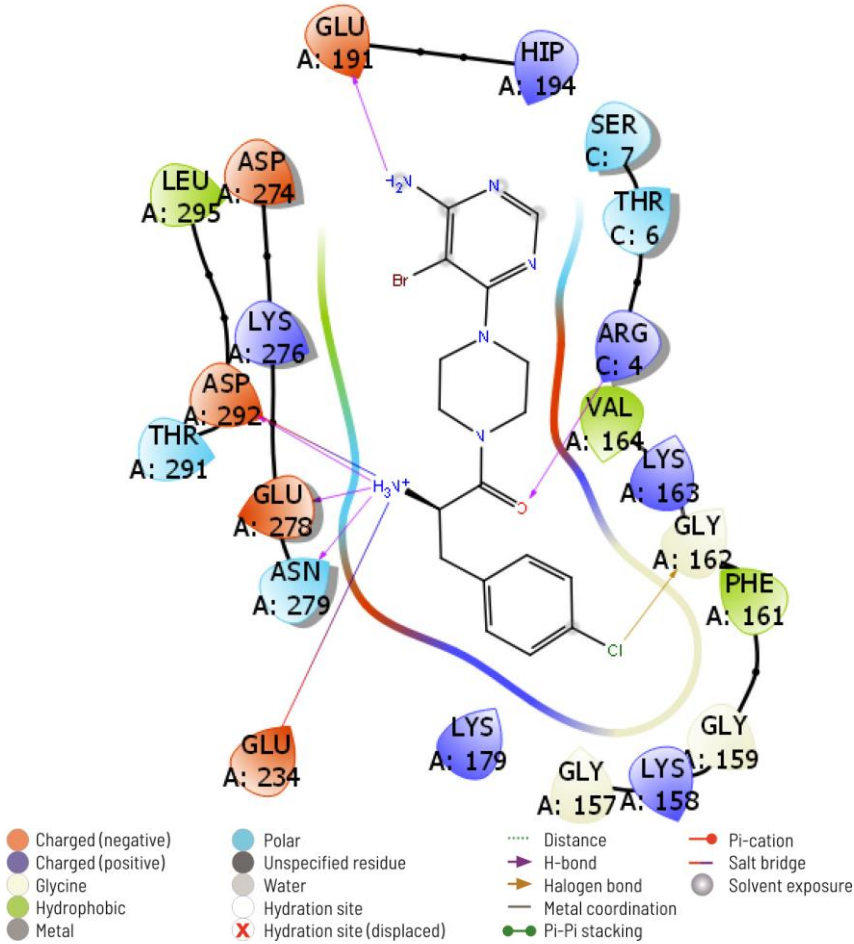
Genel olarak AKT1 geni, AKT1 kinaz adı verilen bir proteinin yapılması için talimatlar vermekle görevli bir genidir. Bu protein vücuttaki birçok hücre tipinde bulunmaktadır ve burada birçok sinyal yolunda kritik bir rol oynar [15-17]. Örneğin, AKT1 kinazı, hücre büyümesini ve bölünmesini (çoğalma), hücrelerin belirli işlevleri yerine getirmek için olgunlaşma sürecini (farklılaşma) ve hücre hayatta kalmasını düzenlemeye yardımcı olan önemli bir proteindir. AKT1 kinazı ayrıca hücrelerin hasar gördüğünde veya artık ihtiyaç duyulmadığında kendi kendini yok etmesi olan apoptozun kontrolüne de yardımcı olur [18,19].

AKT1, bir kinaz alanı, bir N-terminal pleckstrin homolojisi (PH) alanı ve kısa bir karboksi-terminal kuyruk bölgesinden meydana gelen bir proteindir. Bu protein, Thr308 ve Ser473 fosforile edildiğinde aktive edilir [20]. Aktive edilen bu AKT1 proteini daha sonra, apoptozu inhibe eder ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde çok sayıda hedefi fosforile ederek hücre döngüsü ilerlemesini uyarır. Sonuç olarak, protein kinaz B aktivitesini bloke edebilen moleküllerin geliştirilmesi, antikanser ilaç keşfi için değerli bir yoldur [21-23].

Bunların dışında, AKT1 geninde bulunan en az bir mutasyon kemiklerin, derinin ve diğer dokuların aşırı büyümesi sebep olduğu düşünülen Proteus sendromuna neden olduğu bulunmuştur. Bu mutasyon AKT1 kinaz proteininde bulunan bir amino asiti değiştirmektedir. Özellikle, AKT1 kinaz protein sekansındaki 17. amino asit olan glutamik asidin yerine lizin gelir. Meydana gelen bu mutasyon kalıtsal değildir. Proteus sendromlu insanlarda bu mutasyon rastgele bir hücrede doğum öncesi gelişim esnasında oluşur. Hücreler büyümeye ve bölünmeye devam ettikçe, bazı hücreler mutasyona uğrar bazıları uğramaz. Mutasyonlu ve mutasyonsuz bu hücre karışımı mozaikizm olarak bilinir.

Allam ve çalışma arkadaşları [24] tarafından yapılan çalışmada, AKT1 kinaz için geliştirilmekte olan çok sayıda adayla birlikte, bu bileşiklere dayalı bir Kantitatif Yapı-Aktivite ilişkisi (QSAR) çalışması da gerçekleştirdiler, daha aktif bileşikler tasarlamak ve yeni bir AKT1 inhibitörünün geliştirilmesi için aktivitelerini yaptıkları hesaplamalar sonucunda tahmin etmeye çalıştılar. Yaptıkları hesaplamalarla, daha iyi biyolojik aktivitelere sahip reka-

betçi inhibitörler-AKT1-ATP karşı beş bileşik seçtiler. Bu beş bileşikten aktivitesi en yüksek olan molekülün yani 2-amino-1- (4- (6-amino-5-bromopyrimidin-4-yl) piperazin-1-yl) -3- (4-chlorophenyl) propan-1-one molekülünün AKT1 kinase proteiniyle yapmış olduğu etkileşimler şekil 2'de verilmiştir. Burada kullanılan AKT1(PDB ID: 30CB) [25] proteinidir.

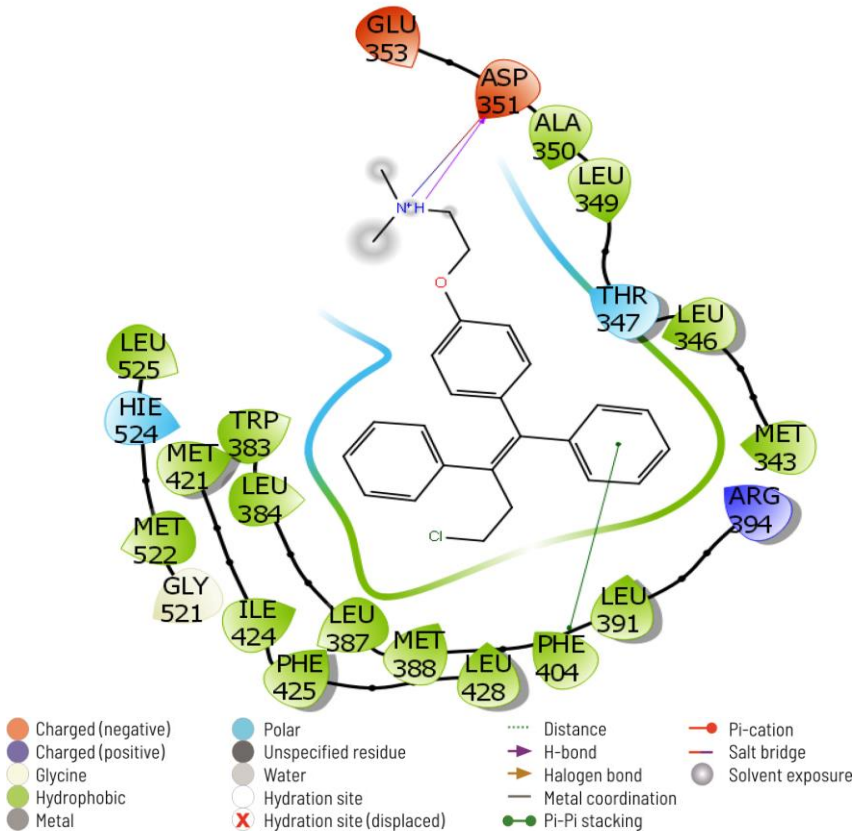


Şekil 2. AKT1 kinase proteininin aktif bileşikle etkileşimi

Bir diğer proteinde ESRI (Östrojen Reseptörü 1) bir Protein Kodlayan genidir [26]. Östrojen reseptörü (ER) sadece seks organlarında bulunan bir gen olarak düşünülmesine rağmen, son on yılda yapılan birçok çalışmada karaciğer, pankreas, mide, kolon ve rektum gibi farklı gastrointestinal sistem organ tümörlerinde de bulunduğu yapılan bu çalışmalarda ortaya konmuştur [27-29]. Yapılan bu çalışmalarda bazı olgularda ER pozitif, bazılarında da negatif olduğu deneysel çalışmalarla saptanmıştır. Negatif sonuç elde edilen olgularda prognoz üzerinde anlamlı değişiklikler olduğu görülmüştür. Bununla birlikte mide kanserle-

rinde Östrojen reseptörü (ER) bulunması prognoza iyi yönde etki ettiğini kanıtlayacak birçok çalışma olduğu görülmektedir [30,31]. Farklı tedavi yöntemleri bulunmasına rağmen, aynı tedavi kullanıldığında lokoregional ilerlemiş mide kanserli olgularda eğer ER pozitif olanlarda sağkalım oranı yeterince yüksekse bu olguların cerrahi tedavi uygulanarak şanslarının artırılması için daha radikal cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir. Eğer Östrojen reseptörü (ER) negatif çıkarsa, ameliyatın ağır mortalitesi, ameliyatın yapılmasındaki ekonomik kayıp, ekipman işgücü ve de zaman kaybıyla yüz yüze kalmamak için cerrahi tedaviden uygulanmaması önerilmektedir.

ESR1 (Östrojen Reseptörü 1) geni, hücre içi reseptörlerin nükleer hormon ailesinin bir üyesi olan bir östrojen reseptörünü kodlar. Cinsiyet hormonu östrojen tarafından aktive edilen kodlanmış protein, hormon bağlanması, DNA bağlanması ve transkripsiyonun aktivasyonu için önemli olan birkaç alandan oluşan bir transkripsiyon faktörüdür [32]. Buna göre, ER α , rahim ve yumurtalık, erkek üreme organları, meme bezi, kemik, kalp, hipotalamus, hipofiz bezi, karaciğer, akciğer, mide, böbrek, dalak ve yağ dokusu dahil olmak üzere vücutta yaygın olarak eksprese edilir [33].

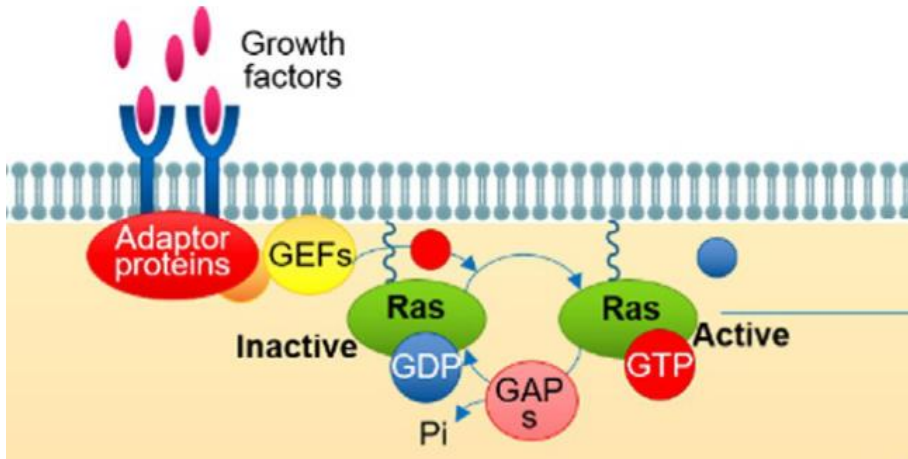


Şekil 3. ESR1 proteinine toremifene molekülünün etkileşimi verilmiştir.

Desai ve arkadaşlarının [34] 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada farklı kanser hastalıkları için kullanılan 10 önemli ilacın teorik hesaplama yöntemlerinden moleküler docking hesaplamalarıyla karşılaştırılması yapmışlardır. Bu karşılaştırmada, toremifene molekülün diğer 9 molekülden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Meydana gelen etkileşimler için şekil 3'de ESR 1(PDB ID: 1UOM)[35] proteiniyle toremifene verilmiştir.

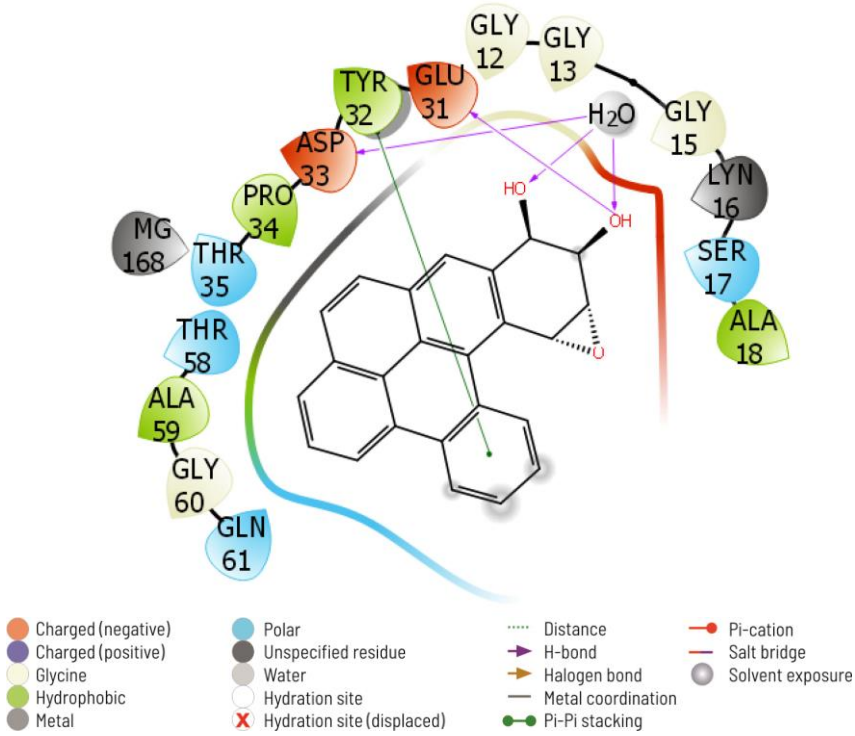
Bir diğer gen olan, HRAS geni, en önemli görevi hücre bölünmesinin düzenlenmesinde yer alan H-Ras adlı bir proteinin üretilmesinde gerekli emirleri vermektedir [36]. H-Ras proteini, bir diğerleri arasında hücredeki sinyal iletimde görevlidir. Hücrenin dışından gelen sinyalleri hücrenin çekirdeğine iletilmesinde görev almaktadır. İletilen bu sinyalleri, hücreye büyümesini veya bölünmesini konusunda talimatlarını vererek bunları kontrol etmektedir. H-Ras proteini bir GTPaz'dır, yani GTP adı verilen bir molekülü GDP adı verilen başka bir moleküle dönüşümünde önemli rol alır [37].

H-Ras proteini bir anahtar gibi davranır ve GTP ve GDP molekülleri tarafından açılıp kapatılır. Sinyalleri iletmek için, proteinin bir GTP molekülüne bağlanarak (bağlanarak) açılması gerekir. H-Ras proteini, GTP'yi GDP'ye dönüştürdüğünde kapatılır (inaktive edilir). Protein GDP'ye bağlandığında, hücrenin çekirdeğine sinyal iletmez. Bu durumun görsel gösterimi **Şekil 4**'de detaylı bir şekilde gösterilmektedir [38].



Şekil 4. H-RAS proteinin etkileşimi gösterilmektedir.

HRAS geni, onkogenler olarak bilinen bir gen sınıfına aittir. Mutasyona uğradığında onkogenler, normal hücrelerin kanserli hale gelmesine neden olma potansiyeline sahiptir. HRAS geni, diğer iki geni de içeren Ras onkogen ailesindedir: KRAS ve NRAS. Adı geçen bu üç genden üretilen proteinlere GTPaz adı verilmektedir. GTPaz proteinleri birçok görevi bulunmaktadır. Bunların en önemlileri ise hücre bölünmesinde, hücrelerin belirli işlevleri yerine getirmek için olgunlaşma sürecinde (hücre farklılaşması) ve hücrelerin kendi kendini yok etmesinde (apoptoz) görev aldığı bilinmektedir [39].

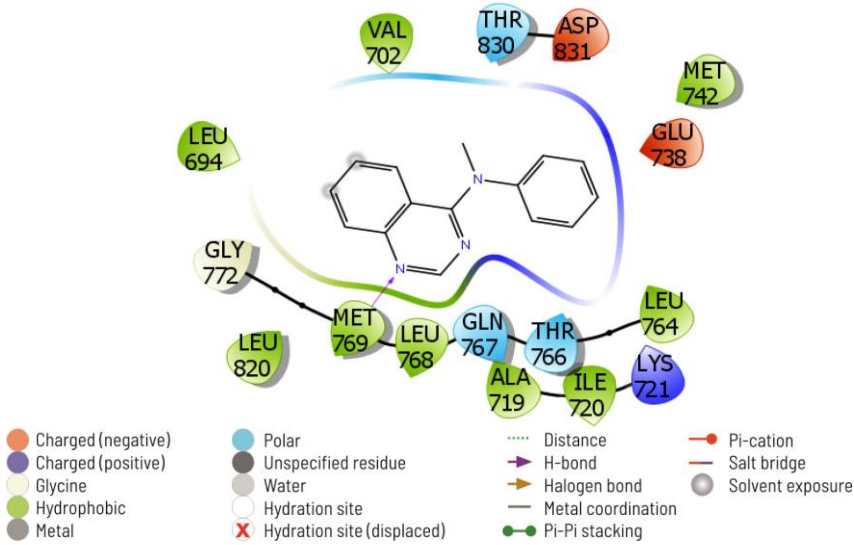


Şekil 5. H-RAS proteiniyle molekülünün etkileşimi verilmiştir.

Khan ve çalışma arkadaşlarının [40] yaptığı çalışmada, Dibenzo[a,l]piren ve Benzo[a]piren moleküllerinin birçok türevini çalışmışlardır. Bu türevlerin Caspase, BAX, Bcl-2, MDM2, p53, p21, p16, H-Ras, K-Ras, BRCA1 ve BRCA2 gibi birçok reseptör proteini karşısında aktivitelelerini incelemişlerdir. H-Ras proteini karşısında (PDB ID: 5P21) [41] en aktif molekülün (11R,12S,12aS,13aR) -11,12,12a,13a-tetrahydronaphtho [1',2',3',4': 12,1] tetrapheno [10,11-b] oxirene-11,12-diol olduğu görülmüştür. Bu durum **şekil 5**'de verilmiştir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR; ErbB-1; insanlarda HER1) hücre dışı protein ligandlarının epidermal büyüme faktörü ailesinin (EGF ailesi) üyeleri için bir reseptör olan bir transmembran proteindir [42]. EGFR birçok memelinin doku ve metabolizmasında bulunan, 53 tane aminoasitten oluşan mitojenik bir polipeptittir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü, yakından ilişkili dört reseptör tirozin kinazın bir alt ailesi olan ErbB reseptör ailesinin bir üyesidir: EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) ve Her 4 (ErbB-4) [43]. Bunların hepsi kanserli hücrelerin büyümesini, çoğalmasını ve tümörlerin göçünü düzenlemede kritik bir rol oynadığı yapılan birçok çalışmada görülmektedir. EGFR ekspresyonu veya aktivitesini etkileyen birçok mutasyon sonucunda kanser hücreleri oluşmaktadır [44]. Epidermal büyüme faktörü adı verilen bir maddeye bağlanan belirli hücre tiplerinde bulunan bir proteindir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü proteini, hücre bölünerek çoğalmasına ve hayatta kalmasını kontrol eden hücre sinyal yollarında görev almaktadır.

Mide kanserinin HER heterojen bir düzende, özellikle EGFR ve HER2/DE aşırı eksprese ettiği iyi bilinmektedir. HER3, tercihen fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolunu aktive eden ErbB ailesinin bir diğer önemli üyesidir [45]. Ayrıca, HER2 ile heterodimerizasyonu, HER2'Yİ aşırı eksprese eden meme kanseri tümör büyümesini yönlendirmektedir. Her4'ün mide kanseri üzerindeki etkisi hakkında daha az şey bilinmektedir. Trastuzumab ilacının kullanımı sonucunda kanser hastalarının sağkalımın artması, mide kanserinde ErbB reseptör ailesi hedefli tedavilerin önünü açmıştır [46]. Bununla birlikte, trastuzumabın ilacının aksine, ErbB reseptörü hedefli ilaçlar, klinik öncesi ve erken klinik çalışmalarda elde edilen çok iyi sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu, mide kanserinin içsel heterojenliğine ve/veya bu biyolojik hedefleri değerlendirmek için kullanılan yerleşik biyobelirteçler için standart test kalitesinin eksikliğine bağlanabilir. Bu sebeple Epidermal büyüme faktörü reseptörü mide kanseri tedavilerinde önemli bir yere sahiptir [47].



Şekil 6. EGFR protein ile 4-anilinokinolin türevidir etkileşimi

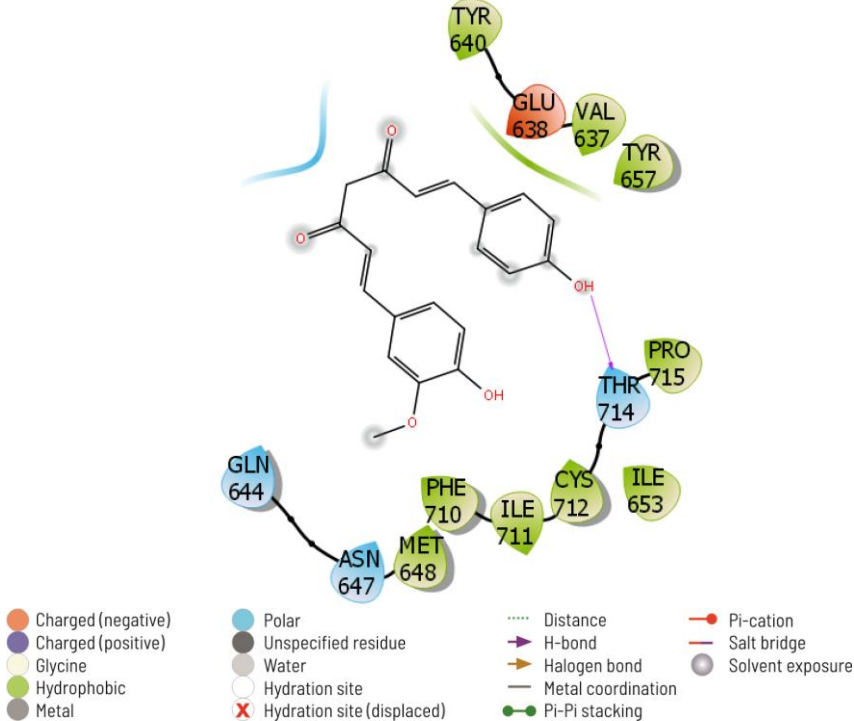
Assefa ve çalışma arkadaşlarının [48] 2003 yılında yaptıkları çalışmada, epidermal büyüme faktörü reseptörü karşısında 4-anilinokinazolin ve 4-anilinokinolin türevlerinden oluşan 174 tane molekülün QSAR hesaplamalarıyla aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda aktivitesi yüksek olan birkaç molekülün epidermal büyüme faktörü reseptörü (PDB ID: 1M17) [49] karşısında moleküler docking hesaplamalarıyla aktivitesini karşılaştırmışlardır. EGFR protein ile 4-anilinokinolin türevinden birinin etkileşimi şekil 6'de verilmiştir.

Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) geni aynı adı taşıyan STAT3 adlı bir proteinin üretimden sorumlu gendir. STAT3 proteini, özellikle bağışıklık sisteminde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemede önemli bir rol oynayan ve bir protein grubundan meydana gelen transkripsiyon faktörüdür [50].

Sitokinele ve büyüme faktörlerine yanıt olarak STAT3, reseptörle ilişkisini Janus kinazlar (JAK) tarafından fosforile edilir, homo- veya heterodimerler oluştururlar ve bir transkripsiyon aktivatörü olarak görev yapmaktadır. Spesifik olarak, STAT3, interferonlar, epidermal büyüme faktörü (EGF), Interlökin (IL-) 5 ve IL-6 gibi ligandlara yanıt olarak tirozin 705'in fosforilasyonundan sonra aktive olur. Bunlara ek olarak, STAT3 aktivasyonu serin 727'nin Mitojen ile aktive olan protein kinazlar (MAPK)[51] ve c-src reseptör olmayan tirozin kinaz [52,53] tarafından fosforilasyonu yoluyla meydana gelebilir. STAT3, hücre uyarılarına yanıt olarak çeşitli genlerin ekspresyonuna aracılık eder ve bu nedenle hücre büyümesi ve apoptoz gibi birçok hücreyel süreçte anahtar rol oynar [54].

STAT3 eksikliği olan fare embriyoları, gastrulasyonun başladığı 7. embriyonik günden sonra gelişemez [55]. Fare embriyolarının gelişimi olan bu erken aşamalarındayken, embriyonik kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi için STAT3 aktivasyonunun gerekli olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir.

Çeşitli otoimmün hastalıklarda önemli rol oynayan TH17 yardımcı T-hücrelerinin farklılaşması için STAT3 proteinleri gereklidir [56]. Viral enfeksiyon sırasında, T-hücrelerinde STAT3 proteinleri bulunmayan fareler, T-foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri üretme fonksiyonlarında bozulma olduğu görülmektedir ve antikor bazlı bağışıklığını koruyamadığı anlaşılmıştır [57]. STAT3, kanser metastazında bir faktör olan E-selektin'de yukarı regülasyona neden oldu [58]. STAT3'ün hiperaktivasyonu, COVID-19 enfeksiyonu ve diğer viral enfeksiyonlarına karşı oldukça düşük bir dirence sahip olduğu anlaşılmıştır [59,60].

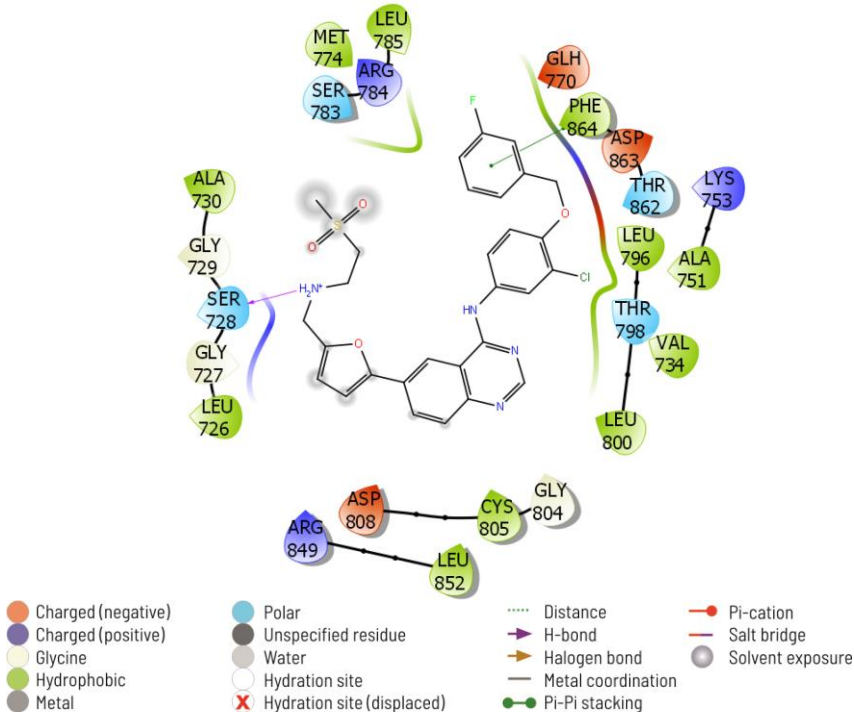


Şekil 7. STAT3 proteiniyle demetoksikurkumin molekülü arasındaki etkileşim

Kumar ve arkadaşları [61] tarafından yapılan çalışma da bir curcumin doğal türevlerinin STAT3 proteini (PDB ID: 1BG1) [62] karşısındaki aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Yapılan bu çalışma da curcumin doğal birçok türevi çalışılmıştır. Bu türevlerden demetoksikurkumin ve heksahidrokurkuminol moleküllerin çalışılan diğer 16 molekülden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. STAT3 proteiniyle en yüksek aktiviteli demetoksikurkumin molekülü arasındaki etkileşim şekil 7'de verilmiştir.

Epidermal büyüme faktörü resöptörünü bir grup benzer yapıda sahip ligandı aktivite etmektedir. TGF- α ve EGF gibi büyüme faktörleri bu grup içinde en bilinenleridir. Onyedinci kromozonda bulunan HER2 protoonkogeni, hücre zarında bulunan erbB2 reseptör proteinini kodlamaktadır [63]. Bu protein epidermal büyüme faktör reseptörleri arasında bulunmaktadır. Bu reseptör aktive olduğu zaman, tirozin kinaz yolu ile hücre diferansiasyonu, migrasyon, adhezyon, apoptoz ve büyüme fonksiyonlarında değişikliklere sebep olmaktadır [64]. Hücre çoğalması için gerekli olan sinyal ileti yolu üzerinde bulunması sebebiyle, birçok kanser türünün gelişme ve büyümesinde bulunmaktadır.

İnsan vücudunda memeden dışında diğer organların tümörlerinde de HER2 overekspresyonu ve amplifikasyonu görülmektedir [65]. Buna bir örnek vermek gerekirse, mide kansinomları bunlardan birisidir [66]. HER2 durumunun mide kansinomlarında pozitif ya da negatif prognostik değeri belirlenmemiş olmasına rağmen, ilerlemiş mide kansinomlu hastalarda prediktif sayısal değerinin bulunmasının yanında, mide kansinomlarında da HER2 testi çalışılmaktadır [67].



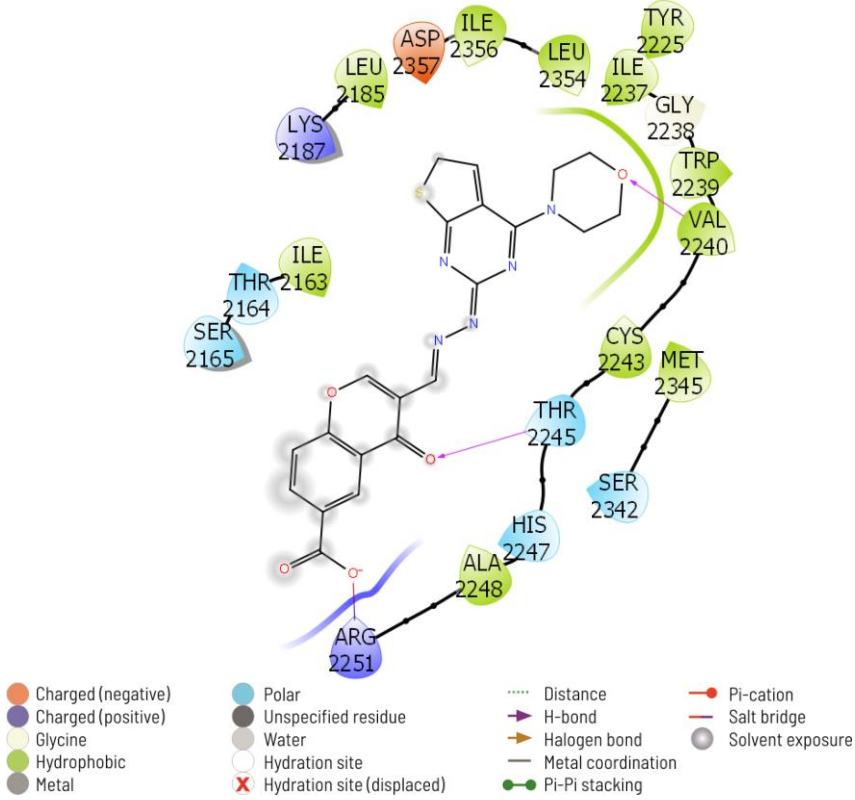
Şekil 8. *erbB2 reseptör ile lapatinib molekülü arasında meydana gelen etkileşim*

Qawoogha ve Shahiwala [68] 2020 yılında yaptığı çalışma incelendiğinde, kanser hücre proteini karşısında 18 tane molekülü incelenmiştir. Bu inceleme VEGFR ve EGFR ve erbB2 reseptör proteinleri kullanarak aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, lapatinib molekülünün diğer çalışılan 17 molekülden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Lapatinib molekülüyle erbB2 proteini (PDB ID: 3PP0) [69] arasında meydana gelen etkileşim şekil 8'de verilmiştir.

Bir diğer protein olan mTOR geni katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında çok önemli bir görevi olan kinazdır [70]. Rapa Nui'de 70'li yılların ortasında rapamisin (sirolimus) toprak mahsullerinden doğal olarak elde edildiği görülmüştür [71]. İlk olarak, immün suppressif özelliklere sahip olan rapamisin molekülü antifungal bir ajan olarak insan metabolizmasında kullanılmıştır. Daha sonrasında, 90'li yıllarda ise rapamisinin substratı TOR olarak belirlenmiştir. Mide kanseri için ajanlar olarak mTOR (Rapamisinin memeli veya mekanik hedefi) inhibitörü olarak rapamisininden birçok molekül türetilmiştir. Bu moleküller ise temsirolimus, everolimus, ridaforolimus ve deforolimumustan oluşmaktadır. Bu mTOR inhibitörlerinin kanser hastalıklarında büyük bir aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu kanserler ise meme, lenfoma, akciğer, mide ve sarkom kanserlerini içine alan çeşitli solid tümörlerde etkinliği gösterilmiştir [72].

mTOR reseptörünün aktivasyonu sonrasında, hücre bölünmesine öncülük eden moleküllerin zincirleme aktivasyonu meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte, mTOR reseptörü hem hücre içi hem de hücre dışı sinyalleri birleştirerek büyümesi, çoğalması ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde ve son olarak hayatta kalmanın merkezi fonksiyonlarında görev aldığı bilinmektedir [73].

mTOR geni, rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi (mTORC1) ve rapamisin kompleksi 2'nin (mTORC2) memeli hedefi olarak isimlendirilen hem yapısal ve hem işlevsel olarak farklı iki kompleksten oluşmaktadır. mTORC1 kompleksi, enerji yeterli olduğunda hücre büyümesini ve insan metabolizması aç olduğunda katabolizmayı ilerletmek çoklu büyüme faktörlerinden, besinlerden ve enerji kaynağından gelen birçok sinyali oluşturmaktadır [74]. mTORC1 esas olarak hücre büyümesini ve metabolizması için gerekli düzenlemeleri yapar, diğer taraftan mTORC2 en önemli özelliği hücre proliferasyonunu ve hayatta kalım için gerek bütün işleri düzenlemektedir [75]. mTOR'un fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) /AKT, yumruklü skleroz kompleksi alt birim 1 (TSC1) /tüberoskleroz kompleksi alt birim 2 (TSC2) /Rheb, LKBL/adenozin gibi insan metabolizmasında bulunan birçok sinyal yolağında önemli görevler aldığı görülmektedir. mTOR, hücrede meydana gelen çeşitli sinyal uyarımlarını bütünleştirerek transkripsiyon ve protein sentezine doğrudan etkide bulunmaktadır. Bununla birlikte, insan metabolizmasındaki hücrelerin apoptozunu, büyümesini ve otofajisini düzenlemektedir. Bilim insanları ayrıca mTOR'u tümörlü hücrelerin oluşumu, artrit, insülin direnci ve osteoporoz gibi birçok hastalıkla ilgili olduğunu düşünceleri için birçok sebepleri bulunmaktadır. Bunun da en önemli nedenleri arasında mTOR'un, tümör hücrelerinin oluşumunda ve tümör hücrelerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşünmektedirler.

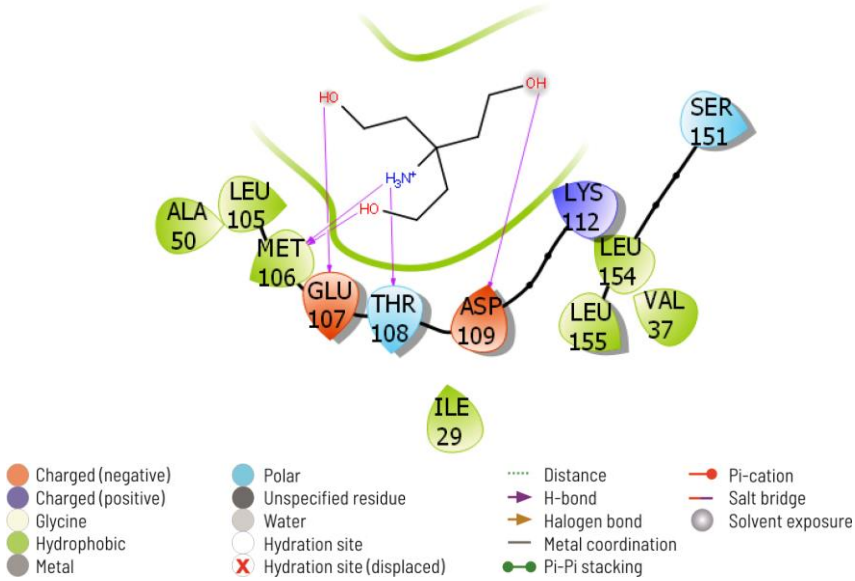


Şekil 9. mTOR proteiniyle tienopirimidin türevi arasında meydana gelen etkileşim

Zhu ve arkadaşlarının [76] 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada, 21 tane tienopirimidin türevi sentezlemişlerdir. Bu tienopirimidin türevlerinin mTOR/PI3Ka reseptörleriyle etkileşimleri karşılaştırılmıştır. Bu türevler arasından (E) -3- ((2- (4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il) hidrazineyiden) metil) -4-okso-4H-kromen-6-karboksilik asit molekülün mTOR reseptörü (PDB ID: 4JT6) [77] karşısında aktivitesi en yüksek moleküldür. Meydana gelen bu etkileşim şekil 9'da verilmiştir.

MAPK1 geni ve MAPK8 geni, MAP kinaz (Mitojenle aktive olan protein kinaz) ailesinin üyeleridir. Hücre dışındaki sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK'ler) olarak adlandırılan MAP kinazlardır, ve bu iki gen çoklu biyokimyasal sinyaller için bir entegrasyon noktası görevi görmektedirler [78]. Bu genler transkripsiyonların düzenleme, geliştirme, farklılaşma, ve çoğalması gibi birçok hücrel aktivitelere yer almaktadırlar [79]. Bu kinazların aktivasyonu için yukarı akış kinazlar tarafından fosforilasyonu olması gerekmektedir. Bu aktivasyon sonrasında, bu kinazlar uyarılmış hücrelerin çekirdeğine yer değiştirir ve burada nükleer hedefleri fosforile eder. MAPK1 ve MAPK8 genleri için benzer proteinleri kodlayan, ancak UTR'lerde farklılık gösteren iki alternatif olarak eklenmiş transkript varyantı bulunduğu gö-

rülmüştür [80]. MAPK1 ve MAPK3, fosforile edilmiş ve ubiquitinlenmiş çok sayıda amino asit bölgesi içermektedir [81].



Şekil 10. MAPK1 proteiniyle vinculin molekülü arasındaki etkileşimin görüntüsü

Garakani ve çalışma arkadaşlarının [82] 2017 yılında Mitojenle aktive olan protein kinaz 8 proteini üzerine bir çalışma yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada, MAPK1-vinculin kompleksleri (PDB ID: 4GT3) [83] ile yapmış olduğu çalışmada, vinculin molekülünün oluşturduğu komplekslerin karşılaştırılması yapılmıştır. Yapılan çalışmada vinculin molekülü diğer moleküllerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu etkileşim şekil 10'da verilmiştir.

Fosfatidilinositol 3-kinazlar olarak da adlandırılan fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K'ler), hücrelerin büyümesi, hücrelerin çoğalması, hücrelerin farklılaşması, hücrelerin hareketliliği, hücrelerin hayatta kalması ve hücre içinde meydana gelen ticaret gibi hücresel bir faaliyetinde yer alan ve sonrasında kanser oluşumuna sebep olabilecek enzimlerin en başında gelmektedir [84,85].

PIK3CA genin bulunan somatik mutasyonlar yüzünden, gliomaz, göğüs kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, endometriyal kanseri, akciğer kanseri gibi birçok türlerin patogenezerinde tespit edilmiştir. PIK3CA mutasyonları genel olarak kinaz bölgeyi kodlayan ekson 20 ve sarmal bölgeyi kodlayan ekson 9'de oluşmaktadır [86].

EntroGen PIK3CA mutation analysis kiti, genel olarak PIK3CA somatik mutasyonların varlığını belirlemek için allele özgü problemler bulunduğunda polimeraz zincir reaksiyon (PCR) bulunduğundan kullanılan bir test türüdür [87]. Bu test işlemi üç temel süreçten oluştuğu bilinmektedir. İlk olarak, tümör biyopsileri kullanılarak, parafine yatırılarak bölümler halinde (PPFE) veya yeni dondurulmuş tümörler hücrelerinden DNA izolasyonu yapılmalıdır. Daha

sonra, allele özgü primer kullanan PIK3CA gen bölgelerinin amplifikasyonu yapılmalıdır. Son olarak, gerçek zamanlı PCR cihazı üzerinden amplifikasyon ürünün belirlenmelidir [88].

Zhou ve çalışma arkadaşlarının [89] 2020 yılında yaptığı çalışmada, mide kanserin bulunan proteinlerinden 15 tanesini çalışmışlardır. Bu çalışmada ilaç olarak 16 tane molekül kullanılmıştır. Bu proteinler karşısında adenin ve makrozamin moleküllerinin diğerlerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu proteinlerden PIK3CA proteiniyle (PDB ID: 5DXT) [90] karşısında adenin molekülünün diğer moleküllerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Bir diğer gen olan matris metalopeptidaz 9 (MMP-9) geni, matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinin proteinlerinden biridir. Matris metalopeptidaz 9 geni yara iyileşmesi, üreme embriyonik gelişim, anjiyogenez, kemik gelişimi, hücre göçü, öğrenme ve hafıza gibi birçok normal fizyolojik süreçte bulunmaktadır. Bununla birlikte, patolojik süreçlerde hücrenin dışında meydana gelen matrisin parçalanmasında görev almaktadır [91,92]. Birçok matris metalopeptidaz, hücre dışı proteinazlar tarafından parçalandığında aktive olan inaktif propeptinler olarak salgılanmaktadır. Matris metalopeptidaz 9 geni tarafından kodlanan enzimler, tip IV ve V kollajenleri ve diğer hücre dışı matris proteinlerini bozmaktadır [93]. Trombospondinler, intervertebral disk proteinleri, ECM yeniden şekillenmesinin temel efektörleri olan matris metalloproteinazlar (MMP'ler) 2 ve 9 ile etkileşimi düzenler [94].

Choudhury ve Talapatra'nın [95] yapmış olduğu 2019 yılındaki çalışmada, 20 tane molekülünün MMP-9 proteini (PDB ID: 2OWO) [96] karşısındaki aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Yapılan bu karşılaştırma sonrasında, aktivitesi en yüksek molekülün kersetin ve mirisetin molekülüdür.

Şu çok iyi bilinmelidir ki, mide kanserine sebep olabilecek birçok gen bulunmaktadır. Bununla birlikte yukarı bahsedilenler çok bilinenleri ve bu hastalığa en çok sebep olanlarıdır. Bu genler haricinde, Prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 (PTGS2), Kinaz Ekleme Etki Alanı Alıcısı (KDR), Matris metalloproteinaz-2 (MMP), İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1R), Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 (HIF1A), MET proto-onkogeni (MET), Fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birim 1 (PIK3R1), Tirozin-protein kinaz KIT (KIT), ve Sikline bağımlı kinaz 6 (CDK6) genleri bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Correa P., The epidemiology of gastric cancer. World J. Surg. 1991; 15: 228-34.
2. Karaoğuz H., İçli F., Cancer problem in Türkiye. J Ankara Med School 1993; 15: 547-58.
3. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D., Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians, 2011; 61: 69-90.
4. Wayman J., Forman D., Griffin S.M., Monitoring the changing pattern of esophagogastric cancer: data from a UK regional cancer registry. Cancer Causes Control. 2001; 12: 943-49
5. Terry M.B., Gaudet M.M., Gammon M.D., The epidemiology of gastric cancer. Semin Radiat Oncol. 2002; 12: 111-27.

6. Özyürek H.A., Farklı evre ve derecelerdeki meme kanserli hastalarda PTEN geninin ifadenme düzeylerinin araştırılması. 2020. Master's Thesis. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Arşiv Sistemi.
7. Yokuş B., Çakır D.Ü., Kanser biyokimyası. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2012; 1: 7-18.
8. Aliustaoğlu M., Temel kanser fizyopatolojisi. Klinik Gelişim, 2009; 22(3): 46-49.
9. Yalçın B., Zengin N., Aydın F., İlhan M., Işıkddoğan A., Demir G. ve ark. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. Turkish Journal of Cancer 2006; 36(3): 108-115.
10. Klingmuller U., The role of tyrosine phosphorylation in proliferation and maturation of erythroid progenitor cell signals emanating from the erythropoietin receptor. European Journal of Biochemistry 1997; 249: 637-647.
11. Lev D.C., Kim L.S., Melnikova V., Ruiz M., Ananthaswamy H.N., Price J.E., Dual blockade of EGFR and ERK1/2 phosphorylation potentiates growth inhibition of breast cancer cells. British Journal of Cancer, 2004; 91: 795-802.
12. Dickson L.M., Rhodes C.J., Pancreatic beta-cell growth and survival in the onset of type 2 diabetes: a role for protein kinase B in the Akt? American journal physiology endocrinology metabolism. 2004; 287: 192-198.
13. Forino M., Jung D., Easton J.B., Houghton P.J., Pellecchia M., Virtual docking approaches to protein kinase B inhibition. Journal of medicinal chemistry, 2005; 48(7): 2278-2281.
14. Okano J., Gaslightwala I., Birnbaum M.J., Rustgi A.K., Nakagawa H., Akt/protein kinase B isoforms are differentially regulated by epidermal growth factor stimulation. Journal of Biological Chemistry 2000; 275: 30934-33942.
15. Carpten J.D., Faber A.L., Horn C., Donoho G.P., Briggs S.L., Robbins C.M., ve ark., A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. Nature. 2007; 448(7152): 439-44.
16. Emamian E.S., Hall D., Birnbaum M.J., Karayiorgou M., Gogos J.A. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia. Nat Genet. 2004; 36(2): 131-7.
17. Emamian E.S., AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. Front Mol Neurosci. 2012; 5: 33.
18. Lindhurst M.J., Sapp J.C., Teer J.K., Johnston J.J., Finn E.M., Peters K., ve ark. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. The New England Journal of Medicine 2011; 365(7): 611-9.
19. Schwab S.G., Hoefgen B., Hanes C., Hassenbach M.B., Albus M., Lerer B., ve ark. Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. Biological Psychiatry. 2005; 58(6): 446-50.
20. Chijiwa T., Mishima A., Hagiwara M., Sano M., Hayashi K., Inoue, T., ve ark. Inhibition of forskolin-induced neurite outgrowth and protein phosphorylation by a newly synthesized selective inhibitor of cyclic AMP-dependent protein kinase, N-[2-(p-bromocinnamylamino) ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide (H-89), of PC12D pheochromocytoma cells. Journal of Biological Chemistry 1990; 265: 5267-5272.
21. Stratford S., Hoehn K.L., Liu F., Summers S.A. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 36608-36615.

22. Baxter C.A., Murray C.W., Waszkowycz B., Li J., Sykes R.A., Bon R.G.A., ve ark. New approach to molecular docking and its application to virtual screening of chemical databases. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 2000; 40: 254–262.
23. Carr R., Jhoti H. Structure-based screening of low-affinity compounds. *Drug Discovery Today* 2002; 7: 522–527.
24. Allam L., Fatima G., Wiame L., Hamid E.A., Azeddine I., Molecular screening and docking analysis of LMTK3 and AKT1 combined inhibitors. *Bioinformatics*, 2018; 14 (9): 499.
25. Blake J.F., Kallan N.C., Xiao D., Xu R., Bencsik J.R., Skelton N.J., ve ark., Discovery of pyrrolopyrimidine inhibitors of Akt. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2010; 20 (19): 5607–5612.
26. Yi J.H., Do I.G., Jang J., Kim S.T., Kim K.M., Park S.H., ve ark., Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer. *Scientific reports*, 2014; 4 (1): 1–8.
27. Hermawan A., Putri H., Utomo R.Y., Exploration of targets and molecular mechanisms of cinnamaldehyde in overcoming fulvestrant-resistant breast cancer: a bioinformatics study. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, 2021; 10 (1): 1–14.
28. Gan L., He J., Zhang X., Zhang Y.J., Yu G.Z., Chen Y., ve ark. Expression profile and prognostic role of sex hormone receptors in gastric cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 566.
29. Zhou R., Yao X., Xu X., Wang G., Zhu Z., Chen J., ve ark. Blockage of progesterone receptor effectively protects pancreatic islet beta cell viability. *Steroids* 2013; 78 (10): 987–95.
30. Parés D., Iglesias M., Pera M., Pascual M., Torner A., Baró T., ve ark. Expression of estrogen and progesterone receptors in the anal canal of women according to age and menopause. *Diseases of the Colon & Rectum* 2010; 53 (12): 1687–91.
31. Korenaga D., Ita H., Kinoshita J., Maekawa S., Ikeda T., Sugimachi K., Sex hormone-receptor – negative tumors have a higher proliferative activity than sex hormone receptor positive tumors in human adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Surgery Today* 1998; 28 (10): 1007–14.
32. Çikman Ö., Söylemez Ö., Sayar İ., Karaayva, M., Mide Kanserlerinde Östrojen Ve Progesteron Re-septörlerinin Prognostik Öneminin Belirlenmesi. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 2013; 7 (4): 201–206.
33. Karat D., Brooctherick I., Shenton B.K., Scott D., Raimes S.A., Griffin S.M., Expression of oestrogen and pro-gesterone receptors in gastric cancer: a flow cytometric study. *British Journal of Cancer* 1999; 80 (8): 1271–4.
34. Desai N., Mahto M.K., Alekhya B., Naveen C.R., Bhaskar M. (). Comparative docking studies of estrogen receptor inhibitors and their binding interaction analysis. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 2012; 16 (9): 91–95.
35. Renaud J., Bischoff S.F., Buhl T., Floersheim P., Fournier B., Halleux C., ve ark., Estrogen receptor modulators: Identification and structure– activity relationships of potent ER α -selective tetrahydroisoquinoline ligands. *Journal of medicinal chemistry*, 2003; 46 (14): 2945–2957.
36. GppNhp, S. I. Structure-based drug design of small-molecule Ras inhibitors having anti-tumor activity.
37. Usha T., Middha S.K., Goyal A.K., Karthik M., Manoj D.A., Faizan S., ve ark. Molecular docking studies of anti-cancerous candidates in *Hippophae rhamnoides* and *Hippophae salicifolia*. *Journal of biomedical research*, 2014; 28 (5): 406.

38. Palmioli A., Ciaramelli C., Tisi R., Spinelli M., De Sanctis G., Sacco E., ve ark., Natural Compounds in Cancer Prevention: Effects of Coffee Extracts and Their Main Polyphenolic Component, 5-O-Caffeoylquinic Acid, on Oncogenic Ras Proteins. *Chemistry-An Asian Journal*, 2017; 12 (18): 2457-2466.
39. Peters D.T., Kay L., Eswaran J., Lakey J.H., Soundararajan M. Human Miro proteins act as NTP hydrolases through a novel, non-canonical catalytic mechanism. *International journal of molecular sciences*, 2018; 19 (12): 3839.
40. Khan M.K.A., Akhtar S., Arif J.M. Structural Insight into the mechanism of dibenzo [a, l] pyrene and Benzo [a] pyrene-mediated cell proliferation using molecular docking simulations. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 2018; 10 (4): 653-673.
41. Pai E.F., Krengel U., Petsko G.A., Goody R.S., Kabsch W., Wittinghofer A., Refined crystal structure of the triphosphate conformation of H-ras p21 at 1.35 Å resolution: implications for the mechanism of GTP hydrolysis. *The EMBO journal*, 1990; 9 (8): 2351-2359.
42. Herbst R.S., Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004; 59 (2): 21-6.
43. Citri A., Skaria K.B., Yarden Y., The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *The EGF Receptor Family*, 2003; 57-68.
44. Yarden Y, Schlessinger J., Epidermal growth factor induces rapid, reversible aggregation of the purified epi-dermal growth factor receptor. *Biochemistry*. 1987; 26 (5): 1443-51.
45. Maruyama I.N., Mechanisms of activation of receptor tyrosine kinases: monomers or dimers. *Cells*. 2014; 3 (2): 304-30.
46. Downward J., Parker P., Waterfield M.D., Autophosphorylation sites on the epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1984; 311 (5985): 483-5. Bibcode: 1984Natur.311..483D.
47. Arienti C., Pignatta S., Tesei A., Epidermal growth factor receptor family and its role in gastric cancer. *Frontiers in oncology*, 2019; 9: 1308.
48. Assefa H., Kamath S., Buolamwini J.K., 3D-QSAR and docking studies on 4-anilinoquinazoline and 4-anilinoquinoline epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Journal of computer-aided molecular design*, 2003; 17 (8): 475-493.
49. Stamos J., Sliwkowski M.X., Eigenbrot C., Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 2002; 277 (48): 46265-46272.
50. Akira S., Nishio Y., Inoue M., Wang X.J., Wei S., Matsusaka T., ve ark., Gp130 aracılı sinyal yolunda yer alan IFN ile uyarılmış yeni bir gen faktörü 3 p91 ile ilişkili transkripsiyon faktörü olan aprfnin moleküler klonlanması. *Hücre*. 1994; 77 (1): 63-71.
51. Tkach M., Rosembli C., Rivas M.A., Proietti C.J., Díaz Flaqué M.C., Mercogliano M.F., ev ark., Stat3'ün progesterin kaynaklı tam aktivasyonu ve meme kanseri büyümesi için p42/p44 MAPK aracılı Stat3Ser727 fosforilasyonu gereklidir. *Endokrin ile İlişkili Kanser*. 2013; 20 (2): 197-212.
52. Silva C.M., Src ailesinin kinaz aracılı tümörjenezinde stat'lerin akış aşağı sinyal transduserleri olarak rolü. *Onkojen*. 2004; 23 (48): 8017-8023.
53. Lim C.P., Cao X., STAT proteinlerinin yapısı, işlevi ve düzenlenmesi. *Moleküler Biyosistemler*. 2006; 2 (11): 536-50.

54. Yuan Z.L., Guan Y.J., Wang L., Wei W., Kane A.B., Chin Y.E., Metastatik kanser hücrelerinde STAT3 kurucu fosforilasyonunda reseptör tirozin kinazın p+1 döngüsü içindeki treonin kalıntısının merkezi rolü. *Moleküler ve Hücreyel Biyoloji*. 2004; 24 (21): 9390-400.
55. Takeda K., Noguchi K., Shi W., Tanaka T., Matsumoto M., Yoshida N., ve ark., Stat3 geninin hedeflenen bo-zulması erken embriyonik ölümcüllüğe yol açar. *Dava Ulusal Bilimler Akademisi Bilimler United States of America*. 1997; 94 (8): 3801-3804.
56. Yang X.O., Panopoulos A.D., Nurieva R., Chang S.H., Wang D., Watowich S.S ve ark., STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282 (13): 9358-63.
57. McIlwain D.R., Grusdat M., Pozdeev V.I., Xu H.C., Shinde P., Reardon C., ve ark., T-cell STAT3 is required for the maintenance of humoral immunity to LCMV. *European Journal of Immunology*. 2015; 45 (2): 418-27.
58. Coppo R., Orso F., Virga F., Dalmaso A., Baruffaldi D., Nie L., ve ark., ESDN inhibits melanoma progression by blocking E-selectin expression in endothelial cells via STAT3. *Cancer Letters*. 2021; 510: 13-23.
59. Matsuyama T., Kubli S.P., Yoshinaga S.K., Pfeffer K., Mak T.W., An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ*. 2020; 27 (12): 3209-3225.
60. Chang Z., Wang Y., Zhou X., Long J.E. STAT3 roles in viral infection: antiviral or proviral?'. *Future Virol*. 2018; 13 (8): 557-574.
61. Kumar A., Bora U., Molecular docking studies on inhibition of Stat3 dimerization by curcumin natural derivatives and its conjugates with amino acids. *Bioinformation*, 2012; 8 (20): 988.
62. Becker S., Groner B., Müller C.W., Three-dimensional structure of the Stat3 β homodimer bound to DNA. *Nature*, 1998; 394 (6689): 145-151.
63. Akiyama T., Sudo C., Ogawara H., Toyoshima K., & Yamamoto T., The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilo-Dalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-1646
64. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C., Chen E., Gray A., McGrath J., ve ark., Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-1139
65. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E. ve ark., Studies of the HER-2/neu pro-tooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712
66. Fukushima S.I., Matsubara K., Yoshida M.I.C.H.I.H.I.R.O., Sasaki M.O.T.O.M.I.C.H.I., Suzuki T.O.S.H.I.M.I.T.S.U., Semba K., ve ark., Localization of a novel verbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 955-958
67. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova,A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., ve ark., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697
68. Faivre S., Kroemer G., Raymond E., Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nature re-vIEWS Drug discovery* 2006; 5: 671-678.

69. Aertgeerts K., Skene R., Yano J., Sang B.C., Zou H., Snell, G., ve ark., Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 2011; 286 (21): 18756-18765.
70. Seghal S.N., Baker H., Vézina C., Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antiobiotic II. Fermentation, isolation and characterization. *The Journal of antibiotics* 1975; 28: 727-732.
71. Yuan R., Kay A., Berg W.J., Lebwohl D., Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol & Oncol* 2009; 2: 1-12.
72. Laplante M., Sabatini D.M., mTOR signaling at a glance. *Journal of cell science*, 2009; 122 (20): 3589-3594.
73. Özcan Ö., Dikmen M., Kanser Tedavisinde mTOR İnhibitörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2015; 19: 290-297.
74. Kūçüköner M., Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolađı ve mTOR inhibitörleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2013; 40 (1): 156-160.
75. Owaki H., Makar R., Boulton T.G., Cobb M.H., Geppert T.D., Extracellular signal-regulated kinases in T cells: characterization of human ERK1 and ERK2 cDNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1992; 182 (3): 1416-22.
76. Zhu W., Chen C., Sun C., Xu S., Wu C., Lei F., ve ark., Design, synthesis and docking studies of novel thienopyrimidine derivatives bearing chromone moiety as mTOR/PI3K α inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 2015; 93: 64-73.
77. Yang H., Rudge D.G., Koos J.D., Vaidialingam B., Yang H.J., Pavletich N.P., mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*, 2013; 497 (7448): 217-223.
78. Garakani K., Shams H., Mofrad M. R., Mechanosensitive conformation of vinculin regulates its binding to MAPK1. *Biophysical journal*, 2017; 112 (9): 1885-1893.
79. Fragale A., Tartaglia M., Wu J., Gelb B.D., Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 mutants cause EGF-dependent prolonged GAB1 binding and sustained ERK2/MAPK1 activation. *Human mutation*, 2004; 23 (3): 267-277.
80. Silletti S., Yebra M., Perez B., Cirulli V., McMahon M., Montgomery A.M., Extracellular signal-regulated kinase (ERK) -dependent gene expression contributes to L1 cell adhesion molecule-dependent motility and invasion. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279: 28880-28888.
81. Ramirez C., Testillano P.S., Pintos B., Moreno-Risueno M.A., Bueno M.A., Risueno M.C., Changes in pectins and MAPKs related to cell development during early microspore embryogenesis in *Quercus suber* L. *European Journal of Cell Biology* 2004; 83: 213-225.
82. Garakani K., Shams H., Mofrad, M.R., Mechanosensitive conformation of vinculin regulates its binding to MAPK1. *Biophysical journal*, 2017; 112 (9): 1885-1893.
83. Pozharski, E., Zhang, J., Shapiro, P., ATP-bound form of the ERK2 kinase, 2012.
84. Giese, N. Cell pathway on overdrive prevents cancer response to dietary restriction [Electronic resource]. URL: <http://PhysOrg.com> (Retrieved 22.04. 2009).
85. Kalaany N.Y., Sabatini D.M., Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*. 2009; 458 (7239): 725-31.

86. Velho S., Oliveira C., Ferreira A., Ferreira A.C., Suriano G., Schwartz Jr S., The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *European journal of cancer*, 2005; 41 (11): 1649-1654.
87. Ma Y.Y., Wei S.J., Lin Y.C., Lung J.C., Chang T.C., Whang-Peng J., ve ark. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene*, 2000; 19 (23): 2739-2744.
88. Cathomas G., PIK3CA in colorectal cancer. *Frontiers in oncology*, 2014; 4: 35.
89. Zhou W., Wu J., Zhu Y., Meng Z., Liu X., Liu S., ve ark., Study on the mechanisms of compound Kushen injection for the treatment of gastric cancer based on network pharmacology. *BMC complementary medicine and therapies*, 2020; 20 (1): 1-15.
90. Heffron T.P., Heald R.A., Ndubaku C., Wei B., Augustin M., Do S., ve ark., The Rational Design of Selective Ben-zoxazepin Inhibitors of the α -Isoform of Phosphoinositide 3-Kinase Culminating in the Identification of (S)-2-((2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326). *Journal of medicinal chemistry*, 2016; 59 (3): 985-1002.
91. Wang J., Tsrirka S.E., Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intra-cerebral haemorrhage. *Brain*. 2005; 128 (7): 1622-1633.
92. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G., Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2013; 48 (3): 222-272.
93. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., Rudd P.M., Dwek R.A., Opdenakker G., Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)". *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2002; 37 (6): 375-536.
94. Hirose Y., Chiba K., Karasugi T., Nakajima M., Kawaguchi Y., Mikami Y., ve ark. A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation. *American Journal of Human Genetics*. 2008; 82 (5): 1122-1129.
95. Choudhury D.R., Talapatra S.N., In Silico Approach For Acute Toxicity Prediction Of Phytocompounds Present In The Fruit Of Musa Sp. Linn. And To Detect Gastric Ulcer Protective Abilities Through Receptor (Mmp-9) -Ligand (Fla-vonoids) Binding. *Journal of Advanced Scientific Research*, 2019; 10 (3 Suppl 1).
96. Tochowicz, A., Maskos, K., Huber, R., Oltenfreiter, R., Dive, V., Yiotakis, A., ... & Goettig, P. (2007). Crystal structures of MMP-9 complexes with five inhibitors: contribution of the flexible Arg424 side-chain to selectivity. *Journal of molecular biology*, 371 (4), 989-1006.

MİDE KANSERİ VE HÜCRE KÜLTÜRÜ

Gastric Cancer and Cell Culture

Bilal Şahin

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D, Sivas

ORCID: 0000-0002-4419-1385

Mustafa Ergül

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya A.D, Sivas

ORCID: 0000-0003-4303-2996

ÖZET

Mide kanseri, gastrointestinal tümörlere neden olan, insan hayatı ve sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturan yaygın bir hastalıktır. Hücre kültürü tekniği, diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, mide kanseri araştırmalarında da sıklıkla kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu amaçla çeşitli özelliklerde mide kanseri hücre hatları bulunmaktadır. Hücre kültürünün kolay manipüle edilebilmesi ve hücre hatlarının kolaylıkla çoğaltılabilmesi ve bölünme potansiyellerinin yüksek olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Dolayısıyla mide kanseri ön çalışmalarında hücre kültürü yöntemi, ileri klinik araştırmalar için önemli veriler sağlamaktadır. Bu bölümde mide kanseri araştırmalarında sıklıkla kullanılan hücre serilerinin kökeni, kültür koşulları ve morfolojileri gibi bazı karakteristik özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hücre hattı; Hücre kültürü; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is a common disease that causes gastrointestinal tumors, posing a serious threat to human life and health. Cell culture technique is an important method that is frequently used in gastric cancer research, as in many other cancer types. For this purpose, there are gastric cancer cell lines with various characteristics. Cell culture has important advantages such as being easily manipulated, easily replicating cell lines and having a high division potential. Therefore, cell culture method in gastric cancer preliminary studies provides important data for further clinical studies. In this section, some characteristic features of cell lines that are frequently used in gastric cancer research such as origin, culture conditions and morphologies are summarized.

Keywords: Cell culture; Cell line; Gastric cancer

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri arasında gösterilmekle birlikte artan yaşam beklentisinin önünde önemli bir engel olarak yer almaktadır [1]. Türkiye’de ve dünyada kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm nedenlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır [2]. Dünya genelinde yaklaşık her altı ölümden biri, Türkiye’de ise her beş ölümden biri kanser ve kansere bağlı komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşmektedir [4]. Kanser türleri arasında, mide kanseri, dünya çapında önemli bir kanser olmaya devam etmekte ve 2020’de bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769.000 ölümden (küresel olarak her 13 ölümden birine eşit) sorumlu olup, insidans açısından beşinci, ölüm oranı açısından ise dördüncü sırada yer almaktadır [4]. Yaşam koşullarının iyileştirilmesi, iyi beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi ve helicobakter pilori’ye bağlı enfeksiyonların etkili bir şekilde kontrol altına alınmasıyla birlikte son yıllarda mide kanseri insidansı azalmış olsa da hala hedeflenen insidans seviyesinin üzerindedir [1]. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre iki kat fazla olmakla birlikte, erkeklerde en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir ve birçok ülkede kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden birisidir [4]. Bu nedenle mide kanseri insidansını ve mortalitesini azaltmak, çözülmesi gereken ve dünya çapında insanların yaşam kalitesinin artmasına katkıda bulunacak önemli bir hedefdir [5]. Dünya Sağlık Örgütü yönergelerine göre mide kanseri; adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve diferansiye olmayan karsinom olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte, mide kanserlerini intestinal ve diffüz tip olarak ayıran Lauren sınıflandırması daha yaygın olarak kullanılmaktadır [6].

Mide kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmasına rağmen hastaların %80’inde lokal veya uzak nüks geliştiğinden ilerlemiş mide kanserinde prognoz hala istenilen seviyede değildir [7].

Hücre kültürü tekniği mide kanserinin de dahil olduğu kanser araştırmalarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. İlk insan kanser hücre dizisi, Baltimore laboratuvarında Gey ve ark. [8] tarafından 55 yıl önce elde edilmiştir. O zamandan beri, insan kaynaklı tümörlerden birçok mide kanser hücre dizisi elde edilmiş ve bu hücre dizileri onkolojik araştırmalarda önemli deneysel araçlar olarak kullanılmıştır [9]. Şu anda deneysel amaçlarla kullanılmak üzere 30’un üzerinde mide kanseri hücre hattı bulunmaktadır (Tablo 1)[10].

Tablo 1. Mide kanseri hücre hatları ve özellikleri.

Hücre hattı	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Kültür kaynağı	İrk	Diferansiyasyon	Primer kültür	Kaynak
AGS	-	-	Primer tümör	Amerika	Orta-kötü	1979	(11)
KATO-III	55	Erkek	Plevral efüzyon	Japonya	Taşlı yüzük hücre	1974-4-10	(12)
MKN-28	70	Kadın	Lenf nodu met	Japonya	Orta diferansiye	1975-8-19	(12)
MKN-45	62	Kadın	Karaciğer met	Japonya	Kötü diferansiye	1976-9-5	(12)
MKN-74	37	Erkek	Karaciğer met	Japonya	Orta diferansiye	1976-7-2	(12)
MKN-7	39	Erkek	Lenf nodu met	Japonya	İyi diferansiye	1975-7-5	(12)

KWS-1	42	Erkek	Asit	Japonya	Kötü diferansiyeli	1982-10-13	[12]
OKAJIMA	38	Erkek	Plevral efüzyon	Japonya	Kötü diferansiyeli	1976-11-19	[12]
SNU-1	44	Erkek	Primer tümör	Kore	Kötü diferansiyeli	1984-4	[13]
SNU-5	33	Kadın	Asit	Kore	Kötü diferansiyeli	1987-6	[13]
SNU-16	33	Kadın	Asit	Kore	Kötü diferansiyeli	1987-7	[13]
NCI-N87	-	Erkek	Karaciğer met	Amerika	İyi diferansiyeli	1976-8	[13]
SNU-719	53	Erkek	Primer tümör	Kore	Orta diferansiyeli	1991-7	[14]
SNU-216	46	Kadın	Lenf nodu met	Kore	Orta diferansiyeli	1989-7	[14]
SNU-484	53	Erkek	Primer tümör	Kore	Kötü diferansiyeli	1990-8	[14]
SNU-520	60	Kadın	Primer tümör	Kore	Kötü diferansiyeli	1990-10	[14]
SNU-601	34	Erkek	Asit	Kore	Taşlı yüzük hücre	1991-2	[14]
SNU-620	59	Kadın	Asit	Kore	Kötü diferansiyeli	1991-3	[14]
SNU-638	48	Erkek	Asit	Kore	Kötü diferansiyeli	1991-3	[14]
SNU-668	63	Erkek	Asit	Kore	Taşlı yüzük hücre	1991-5	[14]
NCC-19	56	Erkek	Primer tümör	Kore	Orta diferansiyeli	2002-3	[15]
NCC-20	50	Kadın	Asit	Kore	-	2002-2	[15]
NCC-24	49	Erkek	Primer tümör	Kore	Taşlı yüzük hücre	2002-2	[15]
NCC-59	62	Erkek	Asit	Kore	Orta diferansiyeli	2002-11	[15]
SNU-1750	65	Erkek	Primer tümör	Kore	Kötü diferansiyeli	2001-4	[15]
SNU-1967	41	Kadın	Asit	Kore	Kötü diferansiyeli	2002-3	[15]
NU-GC-2	-	-	Lenf nodu met	Japonya	Kötü diferansiyeli	-	[16]
NU-GC-2	-	-	Brakial kas met	Japonya	Kötü diferansiyeli	-	[16]
NU-GC-2	-	-	Lenf nodu met	Japonya	Kötü diferansiyeli	-	[16]

Met, metastaz.

Deneysel araştırmalarda hücre kültürü yöntemi kullanımının birçok avantajı bulunmaktadır: hücre kültürü çalışmaları diğer tekniklere göre nispeten daha kolaydır, kanser hücrelerinin hızlı ve sonsuz bölünme potansiyeli bulunmaktadır, nispeten yüksek derecede homojenliğe sahiptirler ve olası kontaminasyon durumunda dondurulmuş stoklarla değiştirilmeleri oldukça kolaydır [5]. Ancak bu avantajlara ilave olarak; hücre kültür hatlarının yaygın olarak kullanılan hücre dizilerinde, özellikle de hücre bankalarında uzun yıllar biriktirilmiş olanlarda, kolaylıkla genotipik ve fenotipik sürüklenmeye maruz kalabilmesi, spesifik mutasyonlar yoluyla zamanla hızlı büyüme veya artan malignite gösteren bazı alt popülasyonların ortaya çıkması gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır [8,13,17]. Hücre hatları için bir diğer önemli bir problem, çapraz kontaminasyon ve kanser hücre hatlarının yanlış tanımlanabilmesidir. Mevcut kullanımdaki hücre dizileri, esas olarak, *in vitro* sınırsız büyüme için gerekli mutasyonları biriktiren, özellikle asit veya plevral efüzyonlar üzere geç evre, zayıf farklılaşmış ve metastatik tümörlerden türetilmiştir. Bu hücre hatlarının çoğu

agresif karakterdedir ve primer kanserde gözlenen tümör progresyon endikasyonlarının yanı sıra çeşitli tümör tiplerini, derecelerini veya evrelerini temsil etmemektedir. Bu nedenle, bu hücre dizilerini kullanan çalışmalar, daha progresif ve malign hücre dizilerine veya geç evre hastalıktan türetilenlere eğilimlidir. Özellikle çoğu ilaç tedavisinin bu tip tümörlere yönelik olmasından dolayı, erken evre ve iyi farklılaşmış primer tümörlerden doğrudan türetilen hücre dizilerini kullanmak daha anlamlı olacaktır. Bununla birlikte, mide kanseri onkogenezi için kesin moleküler ve genetik adımlar büyük ölçüde bilinmemektedir; bu nedenle, hastalığın moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılmasında hücre kültürü teknikleri büyük öneme sahiptir [18-20]. Bu bölümde, mide kanseri hücre tipleri, bu hücre serilerinin kökenleri, morfolojileri ve kültür metodları özetlenecektir.

Hücre Kültürü Tipleri

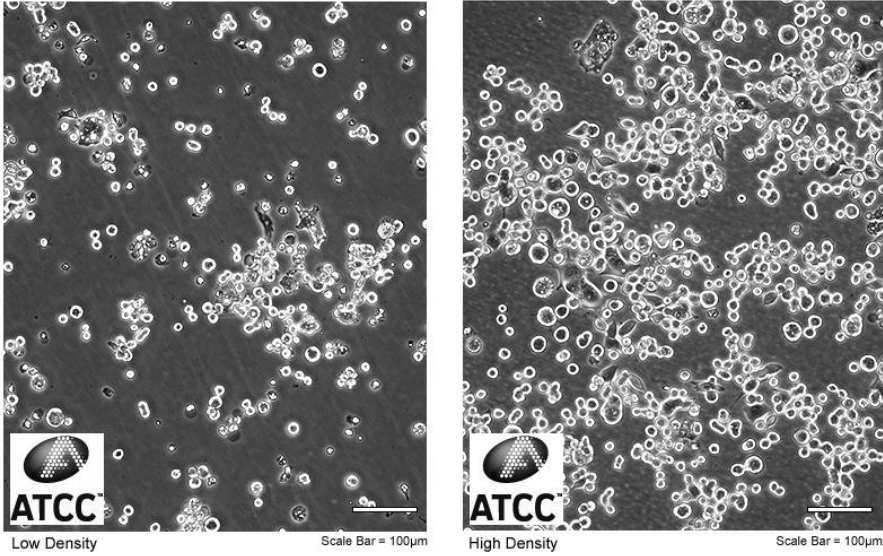
Birçok hücre serisinde olduğu gibi mide kanseri hücreleri de primer olarak dokudan elde edilebileceği gibi sürekli hücre hatları şeklinde ticari olarak da satın alınarak kültüre edilebilmektedir. Primer kültür tekniğinde, hücreler, doğrudan belirli bir dokudan izole edildikleri için köken aldıkları dokuyu en yakından temsil etmektedirler. Dokudan türetildikleri ve modifiye edilmedikleri için *in vivo* duruma daha çok benzerlik göstermekte ve normal fizyoloji sergilemektedirler. Bu nedenle, hücrelerin normal fizyolojisini ve biyokimyasını (örneğin, metabolik çalışmalar, yaşlanma, sinyal yolağı çalışmaları), ilaçların ve toksik bileşiklerin hücreler üzerindeki etkilerini incelemek için mükemmel model sistemler sağlamaktadırlar. Ancak, primer hücrelerin sınırlı bir yaşam süresine sahip olduğu, belirli sayıda hücre bölünmesinden sonra bölünmeyi durduracağı ve sürekli bir hücre hattına göre kültüre edilmesi ve bakımının daha zor olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [21]. Normal hücreler genellikle yaşlanma olarak bilinen çoğalma yeteneklerini kaybetmeden önce yalnızca sınırlı sayıda bölünürler; bu hücre hatları sonlu hücre hatları olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı hücre hatları, kendiliğinden meydana gelebilen ve kimyasal veya viral olarak indüklenebilen transformasyon adı verilen bir süreçle ölümsüz hale gelebilmektedir. Sonlu bir hücre hattı dönüşüme uğradığında ve süresiz olarak bölünme yeteneği kazandığında, sürekli bir hücre hattı haline gelmektedir [22].

Mide Kanseri Hücre Hatları ve Kültür Koşulları

KATO III Hücre Serisi

İnsan mide karsinomu hücre serisi olan KATO-III, ilk olarak 55 yaşındaki Asyalı bir erkek hastanın plevral efüzyon sıvısından *in vitro* olarak elde edilmiştir [23]. KATO-III hücreleri, metastatik özellikte olup özellikle aksiller lenf nodlarına, Douglas çıkmazına, plevral efüzyona ve supraklaviküler lenf nodlarına metastaz yapabilmektedir. Sitolojik olarak taşlı yüzük hücreleriyle benzerlik göstermekte olan KATO-III hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

ATCC Number: **HTB-103™**
Designation: **KATO III**



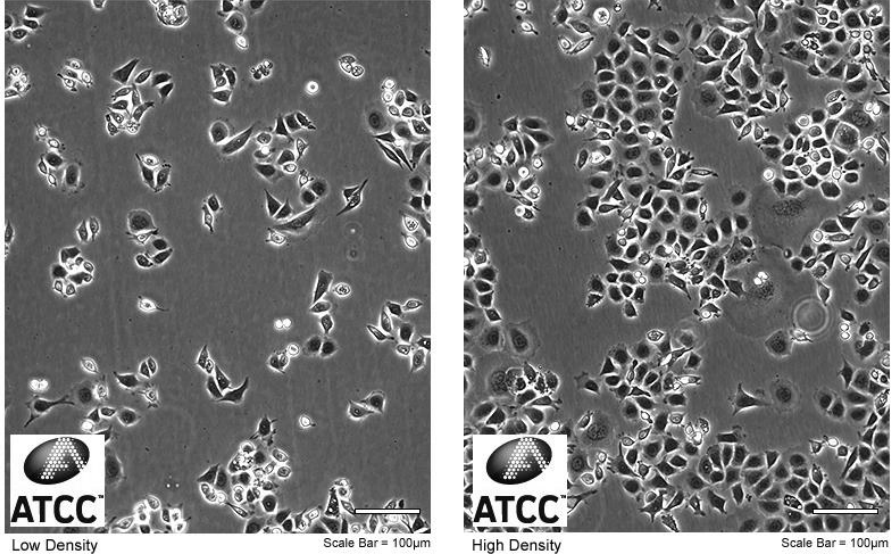
Şekil 1. KATO-III hücrelerinin düşük yoğunluktaki (sol) ve yüksek yoğunluktaki (sağ) mikroskopik görüntüleri [24].

KATO-III hücre hattı kültüre edildiği ortamda hem tutunma (adherent) hem de süspansiyon karaktere sahip olup, bu hücre hattı için temel büyüme ortamı, ATCC tarafından formüle edilmiş "Iscove'un Modifiye Dulbecco" ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel kültür ortamına % 20'lik bir son konsantrasyona kadar fetal siğir serumu eklenmesi gerekmektedir. KATO-III hücrelerinin ikiye katlanma süresi 36 saat olmakla birlikte hücreler 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [24].

AGS Hücre Serisi

Epitelyal kökenli insan mide adenokarsinomu hücre dizisi olan AGS hücre hattı, 1979 yılında daha önce tedavi görmemiş 54 yaşındaki bir hastadan alınan mide tümör dokusundan *in vitro* olarak türetilmiştir [25]. Bu hücre serisi, Lauren sınıflamasına göre intestinal tipte adenokarsinom ile benzerlik göstermektedir. Hücreler, uygun besiyeri ortamında %34'lük bir plate kaplama verimliliğine sahiptir. AGS hücre hattı kültüre edildiği ortama tutunma özelliğine (adherent) sahip olup bu hücre hattı için temel ortam, ATCC tarafından formüle edilmiş F-12K ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel ortama % 10'luk bir nihai konsantrasyona kadar fetal siğir serumu eklenmelidir. Bununla birlikte hücreler, 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [26]. AGS hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

ATCC Number: **CRL-1739™**
Designation: **AGS**

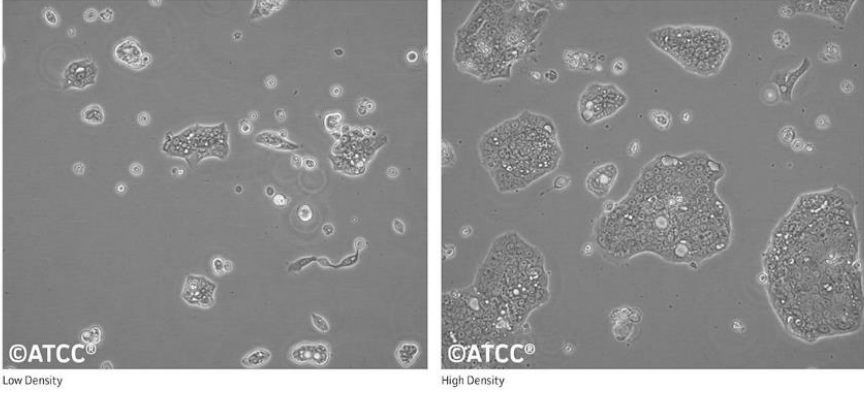


Şekil 2. AGS hücrelerinin düşük yoğunluktaki (sol) ve yüksek yoğunluktaki (sağ) mikroskopik görüntüleri [26].

NCI-N87 [N87] Hücre Serisi

NCI-N87 [N87] hücre hattı, 1976'da A. Gazdar ve Ulusal Kanser Enstitüsü'ndeki arkadaşları tarafından sitotoksik tedaviden önce alınan iyi diferansiye bir mide karsinomunun karaciğer metastazından elde edilen bir gastrik karsinom hücre dizisidir [27]. NCI-N87 [N87] hücreleri, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve TAG 72 yüzey glikoproteinlerini eksprese etmekte iken L-dopa dekarboksilaz (DDC) ekspresyonu açısından negatiftirler. Vazoaktif intestinal peptit (VIP) reseptörleri için minimal pozitifler ve gastrin reseptörlerinden yoksundurlar. Muskarinik kolinerjik ajanlar için uygun reseptörleri eksprese ettikleri bulunmuştur. N-myc, L-myc, myb ve EGF reseptör genlerinde hiçbir amplifikasyon veya yeniden düzenleme bulgusu kaydedilmemiştir. Hücre hattı, diğer hücre hatları ile karşılaştırılabilir seviyede c-myc ve c-erb-B2 RNA eksprese etmektedir. Bununla birlikte, N-myc, L-myc, c-cis, IGF-2 ve gastrin serbestleyici peptit gen ekspresyonu yoktur. Bu hücre hattı %4,3'lük bir plate kaplama verimliliğine sahiptir. NCI-N87 [N87] hücreleri karaciğere metastaz yapabileme özelliğine sahiptirler. Bu hücre dizisi için temel ortam, ATCC tarafından formüle edilmiş RPMI-1640 ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel ortama % 10'luk bir nihai konsantrasyona kadar fetal sıçır serumu eklenmelidir. Bununla birlikte hücreler, 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [28]. NCI-N87 [N87] hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 3'de gösterilmiştir.

ATCC Number: CRL-5822
Designation: NCI-N87

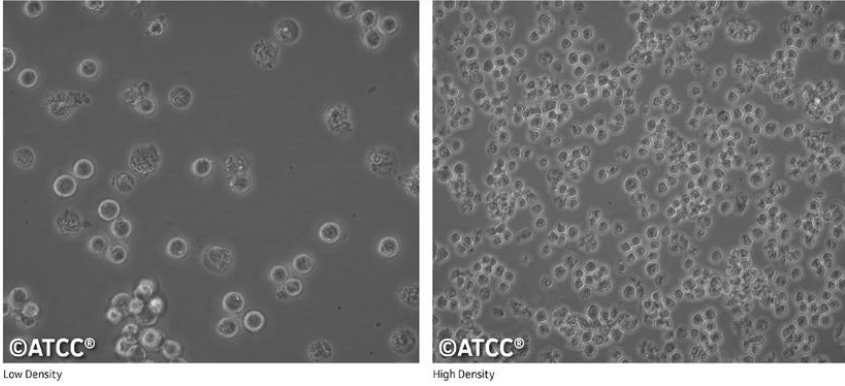


Şekil 3. NCI-N87 [N87] hücrelerinin düşük yoğunluktaki (sol) ve yüksek yoğunluktaki (sağ) mikroskopik görüntüleri [28].

SNU-16 Hücre Serisi

SNU-16, 1987'de J. Park tarafından türetilmiştir ve kötü diferansiye mide karsinoması olan bir hastanın asit sıvısından elde edilmiştir. Hücre hattı, kemoterapiden önce alınan hücrelerden oluşturulmuştur [13]. SNU-16 hücreleri VIP reseptörleri için pozitifdir ancak gastrin reseptörlerinden yoksundur. N-myc, L-myc, myb ve EGF reseptör genlerinde hiçbir amplifikasyon veya yeniden düzenleme kanıtı kaydedilmemiştir. C-myc proto-onkogeni amplifiye edilmiştir ancak diğer hücre dizileriyle karşılaştırılabilir olan c-erb-B-2 RNA'sını eksprese etmemektedir. N-myc, L-myc, c-cis, IGF-2 veya gastrin serbestleyici peptit eksprese etmemektedir. Hücreler, yüzey glikoproteinleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve TAG-72'yi eksprese etmektedir. Bununla birlikte, hücreler L-dopa dekarboksilaz (DDC) pozitifdir. Bu hücre dizisi için temel ortam, ATCC tarafından formüle edilmiş RPMI-1640 ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel ortama % 10'luk bir nihai konsantrasyona kadar fetal siğir serumu eklenmelidir. Bununla birlikte hücreler, 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [29]. SNU-16 hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 4'te gösterilmiştir.

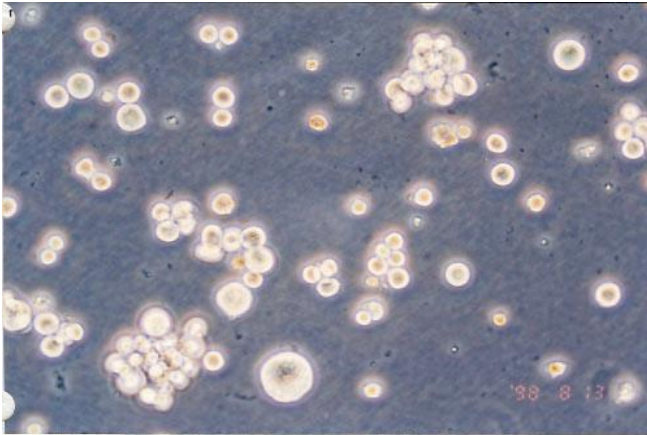
ATCC Number: **CRL-5974**
Designation: **SNU-16**



Şekil 4. SNU-16 hücrelerinin düşük yoğunluktaki (sol) ve yüksek yoğunluktaki (sağ) mikroskopik görüntüleri (29).

SNU-5 Hücre Serisi

SNU-5 hücreleri, 1987'de J. Park tarafından türetilmiştir ve kötü diferansiye mide kansinoması olan ve daha önce 5-flourourasil, doksorubisin ve mitomisin-C içeren kemoterapi alan hastanın metastatik alandan elde edilen asit sıvısından türetilmiştir [13]. SNU-5 hücreleri VIP reseptörleri için pozitifdir ancak gastrin reseptörlerinden yoksundur. Hücreler, yüzey glikoproteinleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve TAG-72'yi ekspres etmektedir. Bununla birlikte hücreler L-dopa dekarboksilaz (DDC) pozitifdir. SNU-5 hücre hattı için temel büyüme ortamı, ATCC tarafından formüle edilmiş "Iscove'un Modifiye Dulbecco" ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel kültür ortamına % 20'lik bir son konsantrasyona kadar fetal siğir serumu eklenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte hücreler, 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [30]. SNU-5 hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 5'te gösterilmiştir.

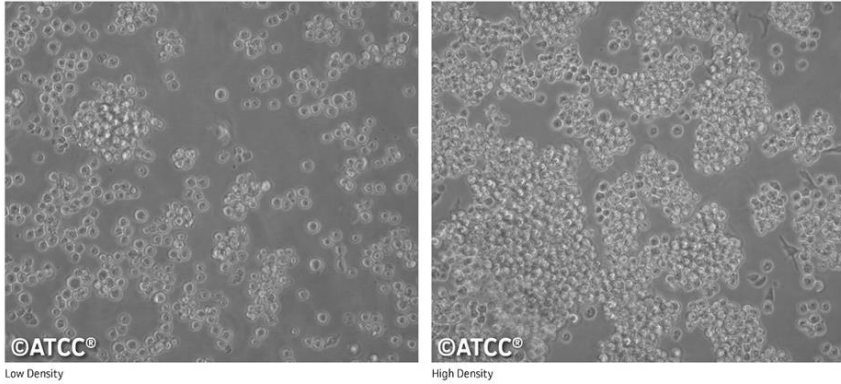


Şekil 5. SNU-5 hücrelerinin mikroskopik görüntüsü [30].

SNU-1 Hücre Serisi

Epitelyal kökenli insan mide adenokarsinomu hücre dizisi olan SNU-1 hücre hattı, 1984 yılında sitotoksik terapiden önce, mide kötü diferansiye primer karsinomu olan hastadan türetilmiştir [13]. Hücreler L-dopa dekarboksilaz (DDC) negatiftir. SNU-1 hücreleri, VIP reseptörleri için pozitif ancak gastrin reseptörlerinden yoksundur. N-myc, L-myc, myb ve EGF reseptör genlerinde hiçbir amplifikasyon veya yeniden düzenleme görülmemiştir. Hücre hattı, diğer hücre çizgileriyle karşılaştırılabilir düzeyde c-myc ve c-erb-B-2 RNA seviyelerini eksprese etmektedir. Bununla birlikte, N-myc, L-myc, c-cis, IGF-2 ve gastrin serbestleyici peptit ekspresyonları göstermemektedir. SNU-1 hücre dizisi için temel ortam, ATCC tarafından formüle edilmiş RPMI-1640 ortamıdır. Tam büyüme ortamını oluşturmak için, temel ortama % 10'luk bir nihai konsantrasyona kadar fetal sıgır serumu eklenmelidir. Bununla birlikte hücreler, 37 °C'de %5 lik CO₂ içeren steril inkübatörlerde kültüre edilmelidir [31]. SNU-1 hücrelerinin morfolojik görüntüleri Şekil 6'da gösterilmiştir.

ATCC Number: CRL-5971
Designation: SNU-1



Şekil 6. SNU-1 hücrelerinin düşük yoğunluktaki (sol) ve yüksek yoğunluktaki (sağ) mikroskopik görüntüleri [31].

SONUÇ

Hücre kültürü metodu, primer ve metastaz yapmış mide kanseri araştırmaları için nisbeten oldukça ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla ticari olarak elde edilebilen çok çeşitli türlerde mide kanseri hücre hatları bulunmaktadır. Bununla birlikte hücre kültürü çalışmaları organizma koşullarını tam olarak yansıtmayacağı için ileri *in vivo* hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. WHO. World Health statistics 2021: A visual summary. World Heal Organ. 2021; 1-20.
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)[Internet]. 2021. Available from: <https://www.tuik.gov.tr/>

3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (3): 209–49.
5. Peng J, Xu H, Cai J. Establishment and characterization of a new gastric cancer cell line, XGC-1. *Cancer Cell Int*. 2020 Sep 5; 20 (1): 1–10.
6. Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Car-cinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31–49.
7. Zhang Q, Tey J, Peng L, Yang Z, Xiong F, Jiang R, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2012 Jan; 102 (1): 51–5.
8. Gey GO, Coffmann WD, Kubicek MT. Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Res*. 1952; 12: 264–5.
9. Yang YC, Wang SW, Hung HY, Chang CC, Wu IC, Huang YL, et al. Isolation and characterization of human gastric cell lines with stem cell phenotypes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 (9): 1460–8.
10. Xu H, Peng JG, Zhuang YF, Chen JJ, Luo QC, Huang WF, et al. Establishment and characterization of an expanding-type gastric cancer cell line by Ming's classification. *Oncol Rep*. 2016 Nov 1; 36 (5): 3030–6.
11. Barranco SC, Townsend CM, Gasarteli C, Macik BG, Burger NL, Boerwinkle WR, et al. Establishment and Characterization of an in Vitro Model System for Human Adenocarcinoma of the Stomach. *CANCER Res*. 1983; 43: 1703–9.
12. Characteristics of Cell Lines Established from Human Gastric Carcinoma – Seoul National University College of Medicine [Internet]. Available from: <https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/characteristics-of-cell-lines-established-from-human-gastric-carc>
13. Motoyama T, Hojo H, Watanabe H. Comparison of Seven Cell Lines Derived From Human Gastric Carcinomas. *Pathol Int*. 1986; 36 (1): 65–83.
14. Akiyama S, Amo H, Watanabe T, Matsuyama M, Sakamoto J, Imaizumi M, et al. Characteristics of three human gastric cancer cell lines, NU-GC-2, NU-GC-3 and NU-GC-4. *Jpn J Surg*. 1988 Jul; 18 (4): 438–46.
15. Ku JL, Kim KH, Choi JS, Kim SH, Shin YK, Chang HJ, et al. Establishment and characterization of six human gastric carcinoma cell lines, including one naturally infected with Epstein-Barr virus. *Cell Oncol*. 2012 Apr; 35 (2): 127–36.
16. Yuan Y, Kim WH, Han HS, Lee JH, Park HS, Chung JK, et al. Establishment and characterization of human ovarian carcinoma cells lines. *Gynecol Oncol*. 1997; 66 (3): 378–87.
17. Park JG, Frucht H, LaRocca R V., Bliss DP, Kurita Y, Chen TR, et al. Characteristics of Cell Lines Established from Human Gastric Carcinoma. *Cancer Res*. 1990; 50 (9): 2773–80.
18. CK O, K H, JM T. Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories. *Breast Cancer Res Treat*. 1987 Jun; 9 (2): 111–21.

19. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast Cancer Res.* 2003; 5 (2): 89.
20. Holliday DL, Speirs V. Choosing the right cell line for breast cancer research. Vol. 13, *Breast Cancer Research.* *Breast Cancer Res*; 2011.
21. Ramos T V., Mathew AJ, Thompson ML, Ehrhardt RO. Standardized cryopreservation of human primary cells. *Curr Protoc Cell Biol.* 2014 Sep 1; 2014 (1): A.31.1-A.31.8.
22. Introduction to Cell Culture _ Thermo Fisher Scientific [Internet]. Available from: <https://www.thermofisher.com/tr/en/home/references/gibco-cell-culture-basics/introduction-to-cell-culture.html>
23. Sekiguchi M, Sakakibara K, Fujii G. Establishment of cultured cell lines derived from a human gastric carcinoma. *Jpn J Exp Med.* 1978 Feb 1; 48 (1): 61-8.
24. KATO III | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/htb-103#detailed-product-information>
25. Lu S, Ma Y, Sun T, Ren R, Zhang X, Ma W. Expression of α -fetoprotein in gastric cancer AGS cells contributes to invasion and metastasis by influencing anoikis sensitivity. *Oncol Rep.* 2016 May 1; 35 (5): 2984-90.
26. AGS | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/crl-1739>
27. Phelps RM, Johnson BE, Ihde DC, Gazdar AF, Carbone DP, McClintock PR, et al. NCI-Navy Medical Oncology Branch cell line data base. *J Cell Biochem.* 1996; 62 (SUPPL. 24): 32-91.
28. NCI-N87 [N87] | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/crl-5822>
29. SNU-16 | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/crl-5974>
30. SNU-5 | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/crl-5973>
31. SNU-1 | ATCC [Internet]. Available from: <https://www.atcc.org/products/crl-5971>

MİDE KANSERİ VE DENEY HAYVANLARI MODELLEMELERİ

Gastric Cancer and Laboratory Animal Models

Meriç Emre Bostancı

Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

ORCID: 0000-0002-0429-9834

Halef Okan Doğan

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya AD.

ORCID: 0000-0001-8738-0760

ÖZET

Mide karsinogeneziyle ilgili çalışmalar için çeşitli mide fenotiplerine sahip çok sayıda hayvan modeli mevcuttur. Mide kanseriyle ilgili mekanizmaları anlamak, önleyici ve terapötik müdahaleler tasarlamak için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Hayvanlarda mide kanserini indüklemek için çeşitli kimyasallar, mikroorganizmalar veya genetik manüplasyonların kullanılmaktadır. Mide kanseri modelleri için ilk olarak kimyasal indüksiyonla oluşturulan mide kanseri modellerinden sonra bakteriyel kaynaklı displazi ve rekombinant DNA teknolojisi aracılı genetik fare modelleri oluşturuldu. Bu modeller, genlerin, diyetin, bakterilerin ve konakçı bağışıklığının mide kanseri oluşumunu nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu modellerin kullanılması ile birlikte mide kanserinin patogenezinin anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler; Fare modelleri; Kanser modelleri; Mide kanseri;

ABSTRACT

A large number of animal models with various stomach phenotypes are available for studies of gastric carcinogenesis. Animal models are needed to understand the mechanisms associated with gastric cancer, to design preventive and therapeutic interventions. To induce stomach cancer in animals, various chemicals, microorganisms or genetic manipulations are used. For stomach cancer models, first created by chemical induction, stomach cancer models were followed by genetic mouse models mediated by bacterial dysplasia and recombinant DNA technology. These models allowed us to obtain important information about how genes, diet, bacteria, and host immunity affect the occurrence of stomach cancer. With the use of these models, it will be possible to develop new treatment approaches with an understanding of the pathogenesis of stomach cancer.

Keywords: Cancer models; Gastric cancer; Mouse models

MİDE KANSERİ FARE MODELLERİ

Mide kanseriyle ilgili mekanizmaları anlamak, önleyici ve terapötik müdahaleler tasarlamak için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Fareler, insanlara kıyasla farklı bir mide anatomisine sahiptir. Farelerde, mide fundus epiteli, oksintik glandüler epitelden ziyade skuamöz yapıya sahiptir. Bu nedenle, farelerde skuamokolumnar bağlantı, normal insan anatomisinde olduğu gibi gastroözofageal bağlantıya yakın değildir. Ratlarda ise nadiren sponstan mide kanseri gelişir. Bu yazı ile mide kanserinin genetik veya kimyasal modelleri hakkında ayrıntılı bilgi sunmayı ve bu modellerin patolojik özellikleri ve sınırlamalarının anlaşılmasını sağlayacak bilgilerin araştırmacılar için bir araya getirilmesini hedefledik.

Hayvanlarda mide kanserini indüklemek için kimyasallar, mikroorganizmalar veya genetik manüplasyonların kullanılmaktadır.

Kimyasal aracılı mide kanser modelleri:

Fare ve sıçanlarda mide kanseri oluşturabilmek için çeşitli kimyasal kanserojenler kullanılmaktadır [1]. Nitrat ve nitritlerin oral olarak verilmesini takiben midede bulunan anaerobik bakteriler tarafından üretilen N-nitroso bileşikler (NOC) 'nin kanser indükleyici etkileri incelenmiştir [2]. Bu amaçla kullanılan bir diğer madde ise N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) 'dir [3]. Balb/c farelere iki hafta boyunca 0.5 mg MNU intragastrik olarak verildiğinde ön midelerinde meydana gelen skuamöz hücreli karsinom nedeniyle çoğunun öldüğü saptanmıştır. MNU tedavisinden önce ön midenin ameliyatla çıkarılması, 40 haftalık tedaviden sonra % 100 bir insidans oranı ile midede iyi diferansiye adenokarsinom gelişimini teşvik etmeye yardımcı olduğu görülmüştür [4]. Bir diğer çalışmada 5 hafta boyunca verilen 240 ppm MNU'nun (iki haftada bir) altı farede mide kanserini indüklediği gösterilmiştir [5]. Sonuç olarak, bu kimyasallar ve protokoller deney hayvanlarında mide kanserinin indüksiyonu için standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Helicobacter Enfeksiyon Modelleri

Helicobacter pylori (*H. Pylori*), mide mukozasının asidik ortamında gelişen gram negatif, spiral şekilli bakterilerdir. *H. pylori* enfeksiyonu, mide kanseri için en belirgin risk faktörü olarak kabul edilir ve insan mide adenokarsinomlarının en az % 75'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [6]. Bununla birlikte, *H. pylori* dünya nüfusunun en az yarısının mide epitelinde kolonizedir, ancak enfekte olanların sadece % 1-3'ünde mide kanseri gelişmektedir [7]. *H. pylori* ile enfeksiyon modelleri, önceden tasarlanmış mutasyon ve kimyasal ajanların modele eklenmesi ile mide kanserinin temelini oluşturan moleküler mekanizmalar hakkında bilgi edinilebilmesi için faydalı olmuştur. Esasında *Helicobacter* türlerinin köpek, kedi, çita, domuz, insan ve insan olmayan primatları da içine alan birçok memelide normal florada bulunduğu kabul edilmektedir [8]. Patojenik gastrik *Helicobacter*ler hayvanlarda kronik gastriti tetiklemektedir ve bazılarında *H. pylori*'nin insanlarda yaptığı gibi karsinom vakaları gelişebilmektedir [9]. Kemirgen modelleri gastrik kanser *Helicobacter* ilişkisini incelemek için en popüler hayvan olmuştur [10,11].

Fare midесinin *H. felis* ile akut kolonizasyonu şiddetli gastriti indükler ve uzun süreli enfeksiyon genellikle invazif adenokarsinomlar oluşturan atrofik lezyonların gelişmesine neden olur [12]. Enfeksiyondan, 12 ay sonra squamokolumnar bileşkede displastik lezyonlar belirgin hale gelir [13]. Poliploid antral tümörler tipik olarak 2 yıl sonra gözlenir ve insanlarda gözlenen patolojik bulgulara benzer bulgular görülür [14]. Önemli olarak, erken etkilerin çoğu geri döndürülebilir, çünkü antibiyotik tedavisinin iltihabı azalttığı, normal bağırsak yapısını geri kazandığı ve adenokarsinomların gelişimini önlediği görülmüştür [12].

H. pylori SS1 Sidney suşu; Bu suşla yaklaşık 8 aylık enfeksiyondan sonra farelerde genellikle adenokarsinom gelişmesine de, yüksek dereceli displaziye ilerleyebilen şiddetli gastrit ve mide epitelinde atrofi gelişmektedir [15]. Bu nedenle, *H. pylori* SS1 tipik olarak, mide karsinogenezini sağlamak ve teşvik etmek için kimyasal maddelerle birlikte veya genetik manipülasyon yapılmış farelerde kullanılır. Genel olarak *Helicobacter* enfeksiyon modelleri, enfeksiyon ve kronik gastrit sırasında bağışıklık tepkilerini incelemek için doğru ve tekrarlanabilir bir yol sağlar.

Genetik Manipülasyonlar ile Oluşturulan Hayvan Modelleri

Transgenik veya knockout farelerin geliştirilmesine yol açan genetik mühendisliği teknolojisindeki ilerleme, mide kanseri gelişiminde konakçı genetik faktörlerin rolüne de ışık tutan ilave mide kanseri modelleri geliştirmek için yararlı olmuştur. Bunlar, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin aşırı ekspresyonunu veya eksikliklerini ve klasik tümör baskılayıcı genlerin ve onkojenlerin mutasyonunu içerir [16].

Nude fare modelleri

Nude fareler ilk olarak 1969'da Glasgow Ruchill hastanesinde albino fare üretim bölümünde, spontan olarak ortaya çıkmıştır ve özellikle xenograft araştırmalar için çok uygun bir kanser modeli haline gelmiştir. Kanser modeli olarak ilk defa kolon karsinom modeli oluşturulmuştur [17]. Aynı yıl içinde Partelouis, ilk kez nude farelerde timüs bezi olmadığını gösterdi. Daha sonra Flanagan, nude farelerdeki immun eksikliğe neden olan genetik komponenti tanımlayarak, bir otozomal resesif genin 11. kromozomda olduğunu buldu. Bu farelerde homozigot mutasyon söz konusudur. İmmunolojik açıdan bakıldığında bu fareler placentel geçişle kalıntı şeklinde bulunan çok az miktarda T hücrelerine sahiptirler, ancak bu T hücreleri miktarı nakillerde red etkisi göstermeyecek düzeydedir. Bu özelliklerinden ötürü doku nakil çalışmaları ile mide kanseri modeli için oldukça kullanışlıdır [18].

Nude farelere subkutan, intravenöz, intraperitoneal veya bölgeye özel inokulasyon şeklinde bir ortotropik model kullanılarak mide tümör hücre nakli gerçekleştirilebilmektedir. Her uygulama bölgesinin kendine özgü avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır [19]. Subkutan implantasyon insan mide tümörünün nude fareye naklinde öncelikle tercih edilmektedir. Kullanılan hücre soyunun klogenetik ve büyüme özelliklerine göre tümörün tutması birkaç gün ile birkaç ay sürmektedir. Ksenogreftlenmiş mide tümörleri orijinal biyokimyasal ve morfolojik özelliklerini korurlar. Bundan dolayı ksenogreft tümörlerin kemosenzitiviteleri köken aldıkları kanser tipine benzer özellikler göstermektedir [18].

INS-GAS Fareleri

Gastrin, mide mukozasının antrum G hücreleri tarafından üretilen ve mide asidi salgılanması ve oksintik hücrelerin farklılaşmasından sorumlu olan çok önemli bir hormondur. İnsülin-gastrin (INS-GAS) transgenik fareler başlangıçta gastrinin adacık hücrelerinin farklılaşması üzerindeki rolünü incelemek için oluşturulmuştur. INS-GAS fareleri, gastrinin mide kanseri gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak için de kullanılmıştır [20].

INS-GAS transgeni, pankreas β hücrelerinde gastrinin (esas olarak G-17) aşırı ekspresyonuna yol açarak serum seviyelerinde iki kat artışa yol açmıştır. Dolaşımdaki gastrin artışları göz önüne alındığında, araştırmalar gastrinin mide mukozası üzerindeki etkilerine odaklanmıştır [20,21]. INS-GAS fareleri, erken dönemde artmış maksimal gastrik asit sekresyonu ve paryetal hücre kütlesi göstermektedir, ancak ilginç bir şekilde, artmış epitel proliferasyonu ile birlikte, daha sonra azalmış parietal hücre atrofi, hipoklorhidri ve kötüleşen hipergastrinemi ile ilerlemektedir [22]. INS-GAS fareleri, mide metaplasisine ve displaziye ilerleme gösterecek, 20 aydan itibaren de mide korpusta invaziv mide kanseri gelişmektedir.

Gastrin Knockout Fareler

Gastrin knockout fareler (C57BL/6 suşu, GAS -/-) orijinal olarak Koh ve Friis tarafından gen hedefleme yoluyla ayrı ayrı oluşturulmuştur [23]. Bu mutant farelerde mide asidi salgılanması ortadan kalktığı için, parietal hücre ve enterokromafin benzeri hücrelerin sayısında azalma ve mukoza boyunu hücrelerin sayısında artış meydana gelmektedir. GAS - /- fareler, mide mukozasının onarımında gastrin tarafından düzenlenen genin (Tff1 ve Tff2) biyolojik işlevlerinin incelenmesi için uygundur [24]. INS-GAS transgenik fareleri ve GAS knockout fareler, gastrinin mide karsinogenezindeki rolünü incelemek genellikle birlikte kullanılır [25].

TFF1 knockout fareler

Trefoil faktör 1 (eski adıyla pS2 olarak bilinen TFF1), trefoil faktör ailesine ait bir peptid kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. TFF1 ekspresyonu sıklıkla mide karsinomlarında kaybolur [26]. 1996'da Lefebvre ve arkadaşları, bu genin biyolojik işlevini keşfetmek için TFF1 knockout (TFF1 -/-) fareler ürettiriler [27]. TFF1'in homozigot mutant farelerde artmış inflamatuvar skorlarla uyumlu olarak antropilrik adenom ve hatta multifokal karsinomlar geliştirmektedir [28]. TFF1 +/- farelerde MNU kaynaklı tümör oluşumu da bildirilmiştir. Vahşi tip farelere kıyasla, 18 haftalıkken antral proliferasyon ve progenitör hücre sayısının arttığını ve heterozigot farelerde (TFF1 +/-) malign tümörlerin arttığı bildirilmiştir. Ek olarak, Tff1'in mRNA ekspresyonunun heterozigot farelerde neredeyse kaybolduğunu bulmuşlardır (TFF1 +/-)[29].

IL-1 β Transgenik Fareler

IL-1 β sinyalini artırdığı tahmin edilen IL-1 β polimorfizmlerinin, özellikle mide kanseri olmak üzere bir dizi kanser riskini artırdığı gösterilmiştir [16]. IL-1 β , inflamasyon ve immü-nite üzerinde derin etkileri olan ve *H. pylori* enfeksiyonunu pozitif yönde regüle edilen pro-

inflamatuar bir sitokindir [16]. Tu vd. insan IL-1 β 'nin H /K-ATPase promoterini kullanarak transgenik farelerde insan IL-1 β 'sinin mideye spesifik ekspresyonunu ürettiriler [25]. H /K-ATPase-IL-1 β transgenik fareler spontan mide iltihabı ve mide atrofisi, metaplazi ve mide kanserine (1.5 yıldan fazla) ilerleme göstermiştir. Ek olarak, bu farelerin H. felis ile enfeksiyonu, güçlü sinerji ve kansere (<1 yıl içinde) hızlı ilerleme ile sonuçlanmıştır [25].

K-ras transgenik /knockin fareler

K-ras gen mutasyonları, sırasıyla diffüz ve intestinal tipi mide kanserlerinin yaklaşık % 6 ile % 18'inde bulunmuştur [30]. Brembeck ve arkadaşları tarafından sitokeratin19 (K19) promoterinin kontrolü altında K-ras transgenik fareler oluşturuldu [31]. K-ras'ın mide kanseri patogeneziindeki rolü, birkaç onkojenik K - ras mutant fare suşu ile araştırılmıştır. Bu model ile, onkojenik K-Ras (V12D) genini yapısal olarak ifade etmek için K19-promoteri kullanılmaktadır. K-Ras (V12D) transgenik farelerin % 38'inde 16 aylıkken metaplazi, displazi ve adenokarsinom oluşumu görülür. K-ras transgenik farelerde ayrıca paryetal hücre azalması ve mukus boynu hücre hiperplazisi de görülmektedir [32].

APC Min /+ ve Wnt sinyal yolu mutantları

Bu modeller, beta-katenin'in çok sayıda hücrede aşırı eksprese edildiğini göstermiştir. Bu amaçla insan mide karsinogenez sürecini taklit etmek için, aktif beta-katenin formunun aşırı ekspresyonuna sahip olan bu transgenik model oluşturulmuştur. Bununla birlikte, bu modelde, çok az farenin mide mukozasında multifokal displastik lezyonlar geliştirmiştir. APC tümör baskılayıcı genin kaybı, insanlarda ve farelerde beta-katenin /Tcf hedef genlerinin nükleer birikimi ve aktivasyonu yoluyla kolorektal kanserin başlamasında rol oynar. APC mutant farelerde yaşlanma süreci sırasında düşük sıklıkta mide tümörleri geliştirir [33]. Yakın zamanda, APC Min /+/C57BL /6 farelerin, SPF koşulları altında muhafaza edildiğinde 20 haftalıkken antrumda mide adenomları geliştiği gösterilmiştir [34,35].

TGF Beta Sinyal Yolu Mutantları

Transforming büyüme faktörü betanın (TGF β) üç izoformu vardır: TGF β 1, -2 ve -3 ve üç izoformun tümü, TGF reseptör II'ye bağlanabilir, ancak karsinogenezde en sık TGF β 1 rol oynar. SMAD komplekslerinin, TGF β reseptörü I aracılığı ile aktivasyonu, çekirdekteki TGF β 'yi uyaran genleri aktive edebilir. TGF β sinyalindeki değişiklikler tümör büyümesini, invazyonunu ve metastazı uyurabilir [36,37].

1) Büyüme faktörü beta 1 knockout fareleri dönüştürme

TGF β 1, TGF β reseptörlerinin ekspresyonunu veya aktivitesini azaltarak ve sinyal yollarını değiştirerek hücre büyümesini ve tümör gelişimini baskılar. TGF β 1 sinyaline karşı gelişen direnç, kanser oluşum sürecinde önemli bir rol oynar [38]. TGF β 1 ayrıca hücre dışı matris proteinlerinin üretimini ve hücrel farklılaşmayı kontrol edebilir. Doğumdan yaklaşık 20 gün sonra, TGF 1 mutasyonu olan farelerde mide mukozasında ülserasyon, hiperplazi ve nodül oluşumu gözlenmiştir [39].

2) Büyüme faktörü beta tip II reseptör negatif transgenik farelerin dönüştürülmesi

TGF beta tip II'nin, mide karsinogenezine özgü ekspresyonunu yönlendirmek için; TGF beta TFF1 promotörünün kontrolü altında tip II reseptörü negatif bir transgeni, üretilerek bu model oluşturulmuştur. Bu transgenik değişim farelerde, *H. pylori* ile enfeksiyon, fundus ve antrumda daha fazla hiperplazi, inflamasyon ve displazinin yanı sıra intramukozal karsinom gelişimini indüklemektedir [40].

3) SMAD4 hemizigot fareler

Smad proteinleri, N-terminal mad homology 1 (MH1), C-terminal mad homology 2 (MH2) domainleri ve bu ikisi arasında bağlayıcı bölge (Linker domain) olarak tanımlanan toplam üç domainden oluşur. Smad sinyal yolu üzerindeki farklı bileşenler Smad proteinleri üzerindeki bölgeler ile etkileşerek, Smad proteinlerinin fosforilasyonunu ve sinyalin başlamasını indükler. Çoğu Smad'lar sitoplazmada lokalizedir. TGF- β sinyal iletiminde, önemli role sahip olan Smad proteinlerinin inhibisyonu ile TGF- β sinyal cevabı negatif yönde düzenlenebilmektedir [41]. Ailesel juvenil polipozlu hastaların% 50'sinde SMAD4 mutasyonları gözlenmiştir. Dahası, SMAD4 mutasyonuna bağlı olarak fareler, 3 aylık olduklarında, ince ve kalın bağırsakta başlayan patolojik değişikliklerin bir sonucu olarak yaşam süresinde kısalma göstermektedirler. Bu farelerde aynı zamanda ve invaziv ve metastatik mide epitel kanseri görülmektedir [42].

ELF ve SMAD4 çift hemizigot

Yeni bir β -spektrin olan embriyonik karaciğer fodrin (ELF), hücreSEL farklılaşmada membranla ilişkili bir hücre iskelet bileşenidir. ELF, SMAD proteinleri için bir adaptör olarak rol oynar. ELF kaybı, SMAD3 ve SMAD4'ün nükleer translokasyonunu bozar. Hem SMAD4 hem de ELF için heterozigot delesyonlara sahip farelerde, tek başına SMAD4'te mutasyonuna sahip olanlara göre daha şiddetli mide lezyonları görülür [43].

Runx3- Knockout Fareler

RUNX3'ün epitelyal hücrelerde bir tümör baskılayıcıdır. Runx3-knockout farelerde, fundik ve antral mukozada artan proliferasyon ve azalmış apoptoz ile birlikte kalınlaşmış mide mukozası görülmektedir. Runx3 - /- fareleri, gastrik mukozanın hiperplazisine neden olmaktadır. Runx3 - /- farelerinin gastrik epiteldeki artmış proliferasyon hızı; apoptozun baskılanmasına ve TGF-21'in büyüme inhibe edici etkilerine duyarlılığın azalmasına bağlıdır [44].

KLF4 Knockout Fareler

Kruppel benzeri faktör 4 (KLF4), çoğalma, farklılaşma, gelişme ve apoptoz dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. KLF4 geni 9. kromozom üzerinde lokalize 5 ekzondan oluşan bir gendir. Genin ürünü 513 aa'lık bir transkripsiyon faktörü olan KLF4 proteindir. KLF4 geninin gastrointestinal sistemde eksprese olduğu gösterilmiştir [45]. Gastrik tümörlerde KLF4 geni tümör baskılayıcı gen olarak işlev görmektedir.

KLF4 ekspresyonunun kaybı, mide kanserinde kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur [46]. Li ve arkadaşları, KLF4 koşullu knockout fare modellerini oluşturduklar, bu farelerde 35 ile 50 haftalıkken, antrumda preneoplazi geliştiği ve bunların % 29'unda 80. haftada mide kanseri geliştiği bildirilmiştir [47].

Mide atrofisi modelleri

Parietal hücre kaybı, yani mide atrofisi ile karakterize bir dizi genetiği değiştirilmiş fare modeli bulunmaktadır. Bu modelin stratejisi midenin homeostazını kısmen asit salgısı yoluyla koruduğu görülen paryetal hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Araştırmacılar, difteri toksini veya herpes simplex 1 timidin kinazı çalıştıran H /K-ATPase geninin β -alt biriminin promoterini kullanarak, parietal hücrelerin etkilerini kısmen ortadan kaldırdılar [48]. İlginç bir şekilde, bu modellerin her ikisinde de olgun paryetal hücrelerin kaybı ve progenitör hücrelerde bir artışla birlikte zimojenik hücrelerde eşzamanlı kayıp tespit edildi. Bozulmuş paryetal hücre fonksiyonuna sahip bu fare modellerinin çoğunda, hipoklorhidri hipergastrinemiye yol açar ve bu da foveolar hiperplaziyi indükler. Böylelikle, H /K-ATPase β -alt birimi geni bozulmuş farelerde, anormal paryetal hücre morfolojisi, aklorhidri, hipergastrinemi ve hipertrofik mide mukozası bulguları ortaya çıkar [49]. Bir diğer mide atrofisi modelinde; Sonic Hedgehog'un (Shh) paryetal hücreye özgü delesyonu olan transgenik farelerde ayrıca gastrik hipoklorhidri, hipergastrinemi ve yüzeysel mukozahücrelerinin hiperproliferasyonu ile foveolar hiperplaziye benzeyen bir fenotip geliştirilmiştir [50]. Bu nedenle Shh, mide epitel hücre fonksiyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen bir mide morfojeni olarak da işlev görebilir. Aksine, gastrin ve kolesistokinin-B eksikliği olan fareler, bozulmuş asit sekresyonu ve azalmış paryetal hücre sayıları gösterirler, ancak foveolar hiperplazi göstermez [23].

Bağırsak metaplazisi modelleri

İntestinal tip mide adenokarsinomunun gelişiminde intestinal metaplazi gelişiminin, önemli aşamalardan biri olduğu bilinmektedir. Bunu incelemek için transgenik stratejiler geliştirilmiştir. Son zamanlarda, mide kanserinden önce gelişen ve mide kanseriyle ilişkili iki farklı metaplazi türü olduğu ortaya çıkmıştır [51]. Bunlardan birincisi olan pseudopyloric metaplazi, derin antral bez hücrelerine veya Brunner bez hücrelerine benzer morfolojik özelliklere sahip mide fundusunda TFF2 ve MUC6 immünoaktif hücrelerin varlığı ile karakterizedir [52]. Diğeri ise goblet hücrelerinin morfolojisine ve MUC2 ve TFF3 ekspresyonuna sahip hücrelerin varlığı ile karakterize olan klasik bağırsak metaplazisidir. Ek olarak, paryetal hücreye özgü bir protonofor olduğu gösterilen nötrofil elastaz inhibitörü DMP-777 kullanılarak kısa vadeli bir paryetal hücre ablasyon modeli de açıklanmıştır [53,54].

SONUÇLAR ve GELECEK PERSPEKTİFLER

Mide karsinogeneziyle ilgili çalışmalar için çeşitli mide fenotiplerine sahip çok sayıda fare modeli mevcuttur. İlk olarak ortaya konulan kimyasal indüksiyonla mide kanseri modellerinden sonra bakteriyel kaynaklı displazi ve rekombinant DNA teknolojisi aracılı genetik fare

modelleri oluşturuldu. Bu modeller, genlerin, diyetin, bakterilerin ve konakçı bağıışıklığının mide kanseri oluşumunu nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu modellerin kullanılması ile birlikte mide kanserinin patogenezinin anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde bilim insanlarına yol göstermeye devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. T. Tsukamoto, T. Mizoshita, M. Tatematsu, Animal Models of Stomach Carcinogenesis, *Toxicol. Pathol.* 35 (2007) 636-648.
2. K. Sintara, D. Thong-Ngam, S. Patumraj, N. Klaikeaw, Curcumin Attenuates Gastric Cancer Induced by N-Methyl- N-Nitrosourea and Saturated Sodium Chloride in Rats, *J. Biomed. Biotechnol.* 2012 (2012) 1-8.
3. M. Tatematsu, M. Yamamoto, N. Shimizu, A. Yoshikawa, H. Fukami, M. Kaminishi, T. Oohara, A. Sugiyama, T. Ikeno, Induction of glandular stomach cancers in Helicobacter pylori-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water., *Jpn. J. Cancer Res.* 89 (1998) 97-104.
4. M. Tatematsu, K. Ogawa, T. Hoshiya, Y. Shichino, T. Kato, K. Imaida, N. Ito, Induction of Adenocarcinomas in the Glandular Stomach of BALB/c Mice Treated with N-Methyl-N-nitrosourea, *Japanese J. Cancer Res.* 83 (1992) 915-918.
5. M. Yamamoto, C. Furihata, T. Ogiu, T. Tsukamoto, K. Inada, K. Hirano, M. Tatematsu, Independent variation in susceptibilities of six different mouse strains to induction of pepsinogen-altered pyloric glands and gastric tumor in-testinalization by N-methyl-N-nitrosourea, *Cancer Lett.* 179 (2002) 121-132.
6. V. Herrera, J. Parsonnet, Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma, *Clin. Microbiol. Infect.* 15 (2009) 971-976.
7. N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto, N. Matsumura, S. Yamaguchi, M. Yamakido, K. Taniyama, N. Sasaki, R.J. Schlemper, Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric Cancer, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 784-789.
8. F. Haesebrouck, F. Pasmans, B. Flahou, K. Chiers, M. Baele, T. Meyns, A. Decostere, R. Ducatelle, Gastric Helicobacters in Domestic Animals and Nonhuman Primates and Their Significance for Human Health, *Clin. Microbiol. Rev.* 22 (2009) 202-223.
9. J.G. Fox, B.M. Edrize, E.B. Cabot, C. Beaucage, J.C. Murphy, K.S. Prostack, Campylobacter-like organisms iso-lated from gastric mucosa of ferrets., *Am. J. Vet. Res.* 47 (1986) 236-9.
10. J.G. Fox, P. Correa, N.S. Taylor, A. Lee, G. Otto, J.C. Murphy, R. Rose, Helicobacter mustelae-associated gastritis in ferrets, *Gastroenterology.* 99 (1990) 352-361.
11. M.R. Gottfried, K. Washington, L.J. Harrell, Helicobacter pylori-like microorganisms and chronic active gastritis in ferrets., *Am. J. Gastroenterol.* 85 (1990) 813-8.
12. X. Cai, J. Carlson, C. Stoicov, H. Li, T.C. Wang, J. Houghton, Helicobacter felis Eradication Restores Normal Architecture and Inhibits Gastric Cancer Progression in C57BL/6 Mice, *Gastroenterology.* 128 (2005) 1937-1952.
13. J.G. Fox, B.J. Sheppard, C.A. Dangler, M.T. Whary, M. Ihrig, T.C. Wang, Germ-line p53-targeted disruption in-hibits helicobacter-induced premalignant lesions and invasive gastric carcinoma through down-regulation of Th1 pro-inflammatory responses., *Cancer Res.* 62 (2002) 696-702.

14. J. Houghton, T.C. Wang, *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A New Paradigm For Inflammation-Associated Epithelial Cancers, *Gastroenterology*. 128 (2005) 1567-1578.
15. A. Lee, J. O'Rourke, M. De Ungria, B. Robertson, G. Daskalopoulos, M. Dixon, A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: Introducing the Sydney strain, *Gastroenterology*. 112 (1997) 1386-1397.
16. E.M. El-Omar, M. Carrington, W.-H. Chow, K.E.L. McColl, J.H. Bream, H.A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C.-C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, J.F. Fraumeni, C.S. Rabkin, Correction: The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer, *Nature*. 412 (2001) 99-99.
17. K. Morikawa, S.M. Walker, J.M. Jessup, I.J. Fidler, In vivo selection of highly metastatic cells from surgical specimens of different primary human colon carcinomas implanted into nude mice., *Cancer Res*. 48 (1988) 1943-8.
18. T. Fujihara, T. Sawada, K. Hirakawa, Y.S. Chung, M. Yashiro, T. Inoue, M. Sowa, Establishment of lymph node metastatic model for human gastric cancer in nude mice and analysis of factors associated with metastasis., *Clin. Exp. Metastasis*. 16 (1998) 389-98.
19. T. Kanai, H. Konno, T. Tanaka, M. Baba, K. Matsumoto, S. Nakamura, A. Yukita, M. Asano, H. Suzuki, S. Baba, Anti-tumor and anti-metastatic effects of human-vascular-endothelial-growth-factor-neutralizing antibody on human colon and gastric carcinoma xenotransplanted orthotopically into nude mice., *Int. J. Cancer*. 77 (1998) 933-6.
20. T.C. Wang, S.J. Brand, Function and regulation of gastrin in transgenic mice: a review., *Yale J. Biol. Med*. 65 (n.d.) 705-13; discussion 737-40.
21. T.C. Wang, C.A. Dangler, D. Chen, J.R. Goldenring, T. Koh, R. Raychowdhury, R.J. Coffey, S. Ito, A. Varro, G.J. Dockray, J.G. Fox, Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer, *Gastroenterology*. 118 (2000) 36-47.
22. Y. Miyazaki, Y. Shinomura, S. Tsutsui, S. Zushi, Y. Higashimoto, S. Kanayama, S. Higashiyama, N. Taniguchi, Y. Matsuzawa, Gastrin induces heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat gastric epithelial cells transfected with gastrin receptor, *Gastroenterology*. 116 (1999) 78-89.
23. L. Friis-Hansen, F. Sundler, Y. Li, P.J. Gillespie, T.L. Saunders, J.K. Greenson, C. Owyang, J.F. Rehfeld, L.C. Samuelson, Impaired gastric acid secretion in gastrin-deficient mice, *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. 274 (1998) G561-G568.
24. S. Tu, A.L. Chi, S. Lim, G. Cui, Z. Dubeykovskaya, W. Ai, J. V. Fleming, S. Takaishi, T.C. Wang, Gastrin regulates the TFF2 promoter through gastrin-responsive cis-acting elements and multiple signaling pathways, *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. 292 (2007) G1726-G1737.
25. S. Takaishi, S. Tu, Z.A. Dubeykovskaya, M.T. Whary, S. Muthupalani, B.H. Rickman, A.B. Rogers, N. Lertkowitz, A. Varro, J.G. Fox, T.C. Wang, Gastrin Is an Essential Cofactor for *Helicobacter*-Associated Gastric Corpus Carcinogenesis in C57BL/6 Mice, *Am. J. Pathol*. 175 (2009) 365-375.
26. A.D. Beckler, J.K. Roche, J.C. Harper, G. Petroni, H.F. Frierson, C.A. Moskaluk, W. El-Rifai, S.M. Powell, Decreased abundance of trefoil factor 1 transcript in the majority of gastric carcinomas, *Cancer*. 98 (2003) 2184-2191.
27. O. Lefebvre, M.-P. Chenard, R. Masson, J. Linares, A. Dierich, M. LeMeur, C. Wendling, C. Tomasetto, P. Cham-bon, M.-C. Rio, Gastric Mucosa Abnormalities and Tumorigenesis in Mice Lacking the pS2 Trefoil Protein, *Science* (80-.). 274 (1996) 259-262.

28. M. Soutto, A. Belkhiri, M.B. Piazzuelo, B.G. Schneider, D. Peng, A. Jiang, M.K. Washington, Y. Ko-koye, S.E. Crowe, A. Zaika, P. Correa, R.M. Peek, W. El-Rifai, Loss of TFF1 is associated with activation of NF- κ B-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans, *J. Clin. Invest.* 121(2011) 1753-1767.
29. H. Tomita, S. Takaishi, T.R. Menheniott, X. Yang, W. Shibata, G. Jin, K.S. Betz, K. Kawakami, T. Minamoto, C. Tomasetto, Inhibition of Gastric Carcinogenesis by the Hormone Gastrin Is Mediated by Suppression of TFF1 Epigenetic Silencing, *Gastroenterology.* 140(2011) 879-891.e18.
30. T. Ushijima, M. Sasako, Focus on gastric cancer, *Cancer Cell.* 5(2004) 121-125.
31. F.H. Brembeck, J. Moffett, T.C. Wang, A.K. Rustgi, The keratin 19 promoter is potent for cell-specific targeting of genes in transgenic mice, *Gastroenterology.* 120(2001) 1720-1728.
32. F.H. Brembeck, F.S. Schreiber, T.B. Deramandt, L. Craig, B. Rhoades, G. Swain, P. Grippo, D.A. Stoffers, D.G. Silberg, A.K. Rustgi, The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice., *Cancer Res.* 63(2003) 2005-9.
33. J.G. Fox, C.A. Dangler, M.T. Whary, W. Edelman, R. Kucherlapati, T.C. Wang, Mice carrying a truncated Apc gene have diminished gastric epithelial proliferation, gastric inflammation, and humoral immunity in response to *Helicobacter felis* infection., *Cancer Res.* 57(1997) 3972-8.
34. H. Tomita, Y. Yamada, T. Oyama, K. Hata, Y. Hirose, A. Hara, T. Kunisada, Y. Sugiyama, Y. Adachi, H. Linhart, H. Mori, Development of Gastric Tumors in Apc Min/+ Mice by the Activation of the β -Catenin/Tcf Signaling Pathway, *Cancer Res.* 67(2007) 4079-4087.
35. M.A. Chiurillo, Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review, *World J. Exp. Med.* 5(2015) 84.
36. B. Akhurst, A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver, *Hepatology.* 34(2001) 519-522.
37. R. Derynck, R.J. Akhurst, A. Balmain, TGF- β signaling in tumor suppression and cancer progression, *Nat. Genet.* 29(2001) 117-129.
38. S.E. Crawford, V. Stellmach, J.E. Murphy-Ullrich, S.M.. Ribeiro, J. Lawler, R.O. Hynes, G.P. Boivin, N. Bouck, Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF- β 1 In Vivo, *Cell.* 93(1998) 1159-1170.
39. M.M. Shull, I. Ormsby, A.B. Kier, S. Pawlowski, R.J. Diebold, M. Yin, R. Allen, C. Sidman, G. Proetz, D. Calvin, N. Annunziata, T. Doetschman, Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease, *Nature.* 359(1992) 693-699.
40. K.-B. Hahm, K.M. Lee, Y.B. Kim, W.S. Hong, W.H. Lee, S.U. Han, M.W. Kim, B.O. Ahn, T.Y. Oh, M.H. Lee, J. Green, S.J. Kim, Conditional loss of TGF- β signalling leads to increased susceptibility to gastrointestinal carcinogenesis in mice, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16(2002) 115-127.
41. A. Moustakas, S. Souchelnytskyi, C.H. Heldin, Smad regulation in TGF-beta signal transduction., *J. Cell Sci.* 114(2001) 4359-69.
42. B.-G. Kim, C. Li, W. Qiao, M. Mamura, B. Kasperczak, M. Anver, L. Wolfrum, S. Hong, E. Mushinski, M. Potter, S.-J. Kim, X.-Y. Fu, C. Deng, J.J. Letterio, Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer, *Nature.* 441(2006) 1015-1019.

43. R.S. Redman, V. Katuri, Y. Tang, A. Dillner, B. Mishra, L. Mishra, Orofacial and gastrointestinal hyperplasia and neoplasia in *smad4*^{+/-} and *elf*^{+/-}/*smad4*^{+/-} mutant mice, *J. Oral Pathol. Med.* 34 (2005) 23-29.
44. D. Levanon, O. Brenner, F. Otto, Y. Groner, *Runx3* knockouts and stomach cancer, *EMBO Rep.* 4 (2003) 560-564.
45. L.A. Garrett-Sinha, H. Eberspaecher, M.F. Seldin, B. de Crombrughe, A Gene for a Novel Zinc-finger Protein Expressed in Differentiated Epithelial Cells and Transiently in Certain Mesenchymal Cells, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 31384-31390.
46. D. Wei, W. Gong, M. Kanai, C. Schlunk, L. Wang, J.C. Yao, T.-T. Wu, S. Huang, K. Xie, Drastic Down-regulation of Krüppel-Like Factor 4 Expression Is Critical in Human Gastric Cancer Development and Progression, *Cancer Res.* 65 (2005) 2746-2754.
47. Q. Li, Z. Jia, L. Wang, X. Kong, Q. Li, K. Guo, D. Tan, X. Le, D. Wei, S. Huang, L. Mishra, K. Xie, Disruption of *Klf4* in Villin-Positive Gastric Progenitor Cells Promotes Formation and Progression of Tumors of the Antrum in Mice, *Gastroenterology.* 142 (2012) 531-542.
48. Q. Li, S.M. Karam, J.I. Gordon, Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice., *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 3671-6.
49. Z. Spicer, M.L. Miller, A. Andringa, T.M. Riddle, J.J. Duffy, T. Doetschman, G.E. Shull, Stomachs of Mice Lacking the Gastric H,K-ATPase α -Subunit Have Achlorhydria, Abnormal Parietal Cells, and Ciliated Metaplasia, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 21555-21565.
50. C. Xiao, S.A. Ogle, M.A. Schumacher, M.A. Orr-Asman, M.L. Miller, N. Lertkowitz, A. Varro, F. Hollande, Y. Zavros, Loss of Parietal Cell Expression of Sonic Hedgehog Induces Hypergastrinemia and Hyperproliferation of Surface Mucous Cells, *Gastroenterology.* 138 (2010) 550-561.e8.
51. J.R. Goldenring, S. Nomura, Differentiation of the Gastric Mucosa III. Animal models of oxyntic atrophy and metaplasia, *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 291 (2006) G999-G1004.
52. A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global cancer statistics, *CA. Cancer J. Clin.* 61 (2011) 69-90.
53. H. Mutoh, *Cdx1* induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with *Cdx2* transgenic mice, *Gut.* 53 (2004) 1416-1423.
54. D.G. Silberg, J. Sullivan, E. Kang, G.P. Swain, J. Moffett, N.J. Sund, S.D. Sackett, K.H. Kaestner, *Cdx2* ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice, *Gastroenterology.* 122 (2002) 689-696.

MİDE KANSERİNDE VAKA KONTROL VE KOHORT ÇALIŞMALARI

Case Control And Cohort Studies in Stomach Cancer

İrem Akova

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

ORCID ID: 0000-0002-2672-8863

ÖZET

Mide kanseri dünyada en sık görülen altıncı ve en çok ölüme neden olan dördüncü kanserdir. Türkiye’de ise erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda en sık görülen altıncı kanserdir. Türkiye’deki mide kanseri insidansı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesi, Avrupa Birliği ve dünya mide kanseri insidanslarının üzerindedir. Mide kanseri risk faktörleri ile ilgili olarak günümüze kadar birçok vaka kontrol ve kohort çalışması yürütülmüştür. Yüksek alkol tüketimi, sigara kullanımı, Helikobakter pilori (H. pilori), Epstein-Barr virüs (EBV) ve hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonları, sık sık kırmızı et, işlenmiş et, yüksek tuz, katı yağ/sıvı yağ ve çeşni tüketimi, düşük eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik seviye, vaka kontrol çalışmalarında artmış mide kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur. Yine bu tarz çalışmalarda her tür meyve ve sebzenin yüksek alımının, polifenollerin, turunçgillerin, normal vücut ağırlığını korumanın ve fiziksel aktivitenin mide kanserleri üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir. Kohort çalışmalarında alkol tüketimi, H. pilori enfeksiyonu, yüksek genetik risk, sağlıksız yaşam tarzı ve hipergliseminin mide kanseri riskini artırdığı, daha yüksek kalسيوم ve magnezyum alımı ve boy uzunluğu ile mide kanseri arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan çay tüketimi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kohort çalışmaları; Mide kanseri; Vaka kontrol çalışmaları

ABSTRACT

Stomach cancer is the sixth most common cancer in the world and the fourth leading cause of death. In Turkey, it is the fifth most common cancer in men and the sixth most common cancer in women. The incidence of gastric cancer in Turkey is above the World Health Organization (WHO) European Region, European Union and world gastric cancer incidence. Many case control and cohort studies have been conducted on stomach cancer risk factors to date. High alcohol consumption, smoking, Helicobacter pylori (H. pylori), Epstein-Barr virus (EBV) and hepatitis B virus (HBV) infections, frequent consumption of red meat, processed meat, high salt, fats /oil and condiments, low education level and low socioeconomic level were associated with increased risk of stomach cancer in case-

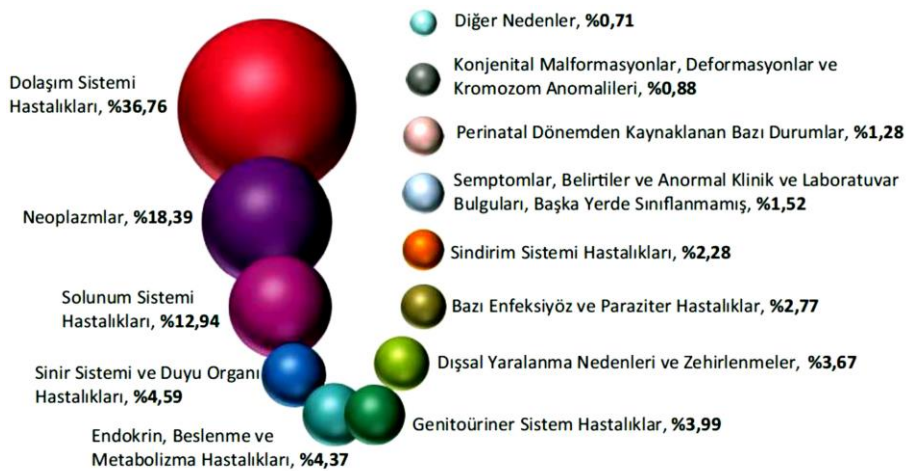
control studies. Again in such studies, the protective effect of high intake of all kinds of fruits and vegetables, polyphenols, citrus fruits, maintaining normal body weight and physical activity on stomach cancers was shown. In cohort studies, it was found that alcohol consumption, H. pylori infection, high genetic risk, unhealthy lifestyle and hyperglycemia increased the risk of stomach cancer, higher calcium and magnesium intake and height were inversely associated with stomach cancer. On the other hand, it was determined that there was no relationship between tea consumption and the risk of stomach cancer.

Keywords: Case-Control Studies; Cohort Studies; Stomach Cancer

GİRİŞ

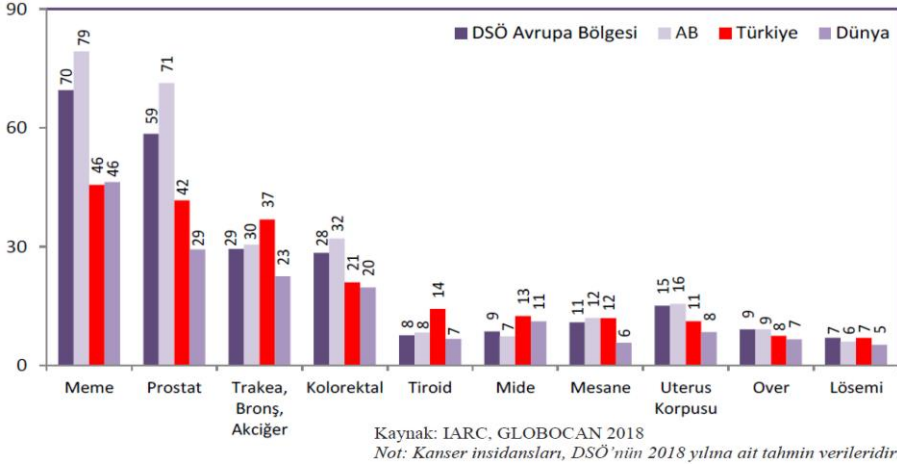
Dünya çapında 2020 yılında tahminen 19.3 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon kanser ölümü olmuştur [1]. Bunlar içinde mide kanseri 1.09 milyon yeni vaka ile en sık görülen altıncı kanser ve 769 bin ölümlü de en çok ölüme neden olan dördüncü kanser olması nedeniyle dikkati çekmektedir [1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı gelir grubuna göre önde gelen ölüm nedenleri sıralamasında, mide kanseri sadece üst orta gelirli ülkeler grubunda ilk on ölüm nedeni içerisinde (dokuzuncu sırada) yer almaktadır.

Türkiye'de 2019 yılı verilerine göre ölüm nedenleri içerisinde kanserler (%18), dolaşım sistemi hastalıklarından (%37) sonra ikinci sırada bulunmaktadır [2] (Şekil 1). Mide kanseri erkeklerde en sık görülen beşinci (%5,5), kadınlarda ise en sık görülen altıncı (%3,7) kanserdir [2]. Türkiye'deki mide kanseri insidansı yüz binde 13 olup, bu değer DSÖ Avrupa Bölgesi (yüz binde 9), Avrupa Birliği (yüz binde 7) ve dünya (yüz binde 6) mide kanseri insidanslarının üzerindedir [2] (Şekil 2). Bu durum mide kanserinin Türkiye için önemini ve neden bu kanseri önlemek için daha fazla üzerinde çalışılması gerektiğini gözler önüne sermektedir.



Kaynak: TÜİK, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2019

Şekil 1. Türkiye'de Ölüm Nedenlerinin Dağılımı, (%), 2019



Şekil 2. Türkiye'de En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırması (100.000 Dünya Standart Nüfusu), 2018

Mide kanseri, hem çevresel hem de genetik olmak üzere birçok faktörün gelişimini etkileyebileceği çok faktörlü bir hastalıktır [3]. Mide kanseriyle ilgili başlıca risk faktörleri aile öyküsü, diyet, alkol tüketimi, sigara, Helikobakter pilori (H. pilori) ve Epstein- Barr virüsü (EBV) enfeksiyonlarıdır [4]. Fakat uygun beslenme, erken tanı ve uygun tedavilerin takibi hastalık insidansının azalmasını sağlayabilmektedir [5].

Gerek dünyada gerek Türkiye'de mide kanserinin hem morbidite hem de mortalite bakımından önemi ortadadır. Mide kanseriyle ilgili, bu kanseri önlemek ve bu kanser nedeniyle ölümleri en aza indirmek adına uluslararası ve ulusal düzeyde günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaya devam etmektedir. Bu bölümde koruyucu halk sağlığı müdahalelerinin geliştirilmesine yardımcı olmak adına mide kanseri risk faktörleri ile ilgili yapılmış olan güncel vaka kontrol ve kohort çalışmalarını incelemek amaçlanmıştır.

Mide Kanseri Vaka Kontrol Çalışmaları

Klinik gözlemlere veya tanımlayıcı araştırma sonuçlarına dayanarak olası bazı ilişkilerin nedensel olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan, en kolay, ekonomik ve kısa sürede sonuç alınan analitik araştırmalar vaka kontrol araştırmalarıdır [6]. Mide kanseriyle ilgili olarak özellikle etyolojisi, risk faktörleri, genomik özellikleri ve tedavi stratejileriyle ilgili birçok vaka kontrol çalışması yürütülmüştür. Bu çalışma sonuçlarını bir araya toplamak ve daha anlamlı bir sonuca varmak adına analiz etmek önemlidir. Nitekim uluslararası düzeyde Mide Kanseri Havuzlama (The Stomach cancer Pooling- StoP) Projesi, mide kanseri vakalarını içeren vaka kontrol çalışmalarının bir konsorsiyumu olarak faaliyet göstermektedir [7]. StoP Projesinin temel amacı, orijinal veri setlerinin merkezi olarak toplanması ve doğrulanmasından sonra, bireysel düzeydeki verilerin havuzlanmış analizleri yoluyla mide kanserinin etyolojisinde çeşitli yaşam tarzı ve genetik belirleyicilerin rolünü incelemektir ve bu proje kapsamında 2020 yılında yayınlanan 34 çalışmada toplam 13.121 vaka ve 31.420 kontrol bulunmaktadır [7].

Alkol tüketimi- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

Mide kanseriyle ilişkili başlıca risk faktörlerinden birisi alkol tüketimidir. Dünya Kanser Araştırma Fonu, Nisan 2016'da alkol tüketimi ile mide kanseri arasında olası bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bildirmiştir ve konuyla ilgili birçok vaka kontrol çalışması mevcuttur. StoP Projesi, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'dan toplam 10 ülkede yürütülen 20 çalışmada değerlendirilen toplamda 9.669 vaka ve 25.336 kontrolden elde edilen bilgilere dayanarak, alkol alımı ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir havuzlanmış analiz yayınladı. Günde altıdan fazla içki içenler olarak tanımlanan ağır içicilerin, hiç içmeyenlere kıyasla yaklaşık %50 oranında önemli bir mide kanseri riski taşıdıkları saptandı [8]. 68 vaka kontrol çalışmasını kapsayan yakın tarihli bir meta analiz, özellikle alkol tüketimi yüksek olan içiciler için alkol tüketiminin artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir [9].

Sigara kullanımı- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

Sigara kullanımı mide kanserinin bilinen nedenlerindedir. StoP Projesi kapsamında 10.290 vaka ve 26.145 kontrol dâhil olmak üzere 23 epidemiyolojik çalışmanın analizine göre hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, mide kanseri riskinin devamlı içenler için 1,20, eski içiciler için 1,12 ve yeni içiciler için 1,25 kat arttığı belirlenmiştir [10]. Hâlihazırda sigara içenler arasında, günde 20'den fazla sigara içenler için mide kanseri riskinin 1,32 kat, 40 yıldan fazla sigara içimi için 1,33 kat arttığı rapor edilmiştir [10]. Mide kanseri riskinin sigarayı bıraktıktan sonra artan süre ile azaldığı ve bıraktıktan 10 yıl sonra hiç sigara içmeyenlerine benzer hale geldiği saptanmıştır [10].

Enfeksiyon- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

H. pilori enfeksiyonu, dünya çapındaki yetişkin nüfusun yarısından fazlasını etkilemektedir [11] ve prevalansı son birkaç on yılda azalmış olmasına rağmen [12], 2012 yılında tüm mide kanseri vakalarının %75'inden fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir [13]. Kore'de yapılan, vaka kontrol çalışmalarının yakın tarihli meta-analiz sonuçlarına göre H. pilori'nin tahmini prevalansı erkeklerde %76,4 ve kadınlarda %71,9 olarak bulunmuştur ve relatif riskler genel mide kanseri için 1.69 ve kardiya dışı mide kanseri için 2.17 olarak rapor edilmiştir [14]. Sigara, mide kanseri için önemli risk faktörü olan H. pilori enfeksiyonu prevalansını artırarak dolaylı olarak da kanser riskini yükseltebilir [15]. Fakat 14 vaka kontrol çalışması sonuçları analiz edilmiş ve sigara içme ile H. pilori seropozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır [16].

Epstein-Barr virüs (EBV), ilk tanımlanan insan kanser virüsüdür ve tüm insan kanserlerinin yaklaşık %1,8'inden sorumludur [17]. 1990'ların başında EBV ile mide kanseri arasındaki ilişki bulunduktan sonra, çok sayıda çalışma, EBV'nin mide karsinogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. 30 vaka kontrol çalışmasını içeren meta analiz sonucunda 20.361 mide kanseri hastasındaki EBV prevalansı %8,77 olarak rapor edilmiştir [18]. EBV enfeksiyonunun mide kanseri riskini 18 kattan daha fazla artırdığı ve erkek hastalarda EBV prevalansı mide kanserli kadın hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen, kadınların

EBV ile ilişkili mide kanseri geliştirme olasılığının erkeklerden daha fazla olduğu belirlenmiştir [18].

Mide de dâhil olmak üzere bazı ekstrahepatik dokularda Hepatit B virüs (HBV) DNA sekanslarının varlığının gösterilmesi, HBV enfeksiyonunun karaciğer dışındaki patojenik etkilerini düşündürmektedir [19]. 50.392 kanser vakası ve 11.361 kontrol grubu ile yürütülen bir çalışmada Tian ve arkadaşları HBsAg seropozitifliğinin mide kanseri riskini 1,46 arttırdığını gözlemlemişlerdir [20].

Diyet alışkanlıkları- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

Diyet alışkanlıkları da mide kanseri için risk faktörü veya koruyucu olabilmektedir. Düşük meyve ve sebze alımı uzun süredir mide kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [21]. Toplamda 8.456 vaka ve 21.133 kontrol grubundan oluşan 25 çalışmanın sonuçları analiz edilmiş ve araştırmacılar, her tür meyve ve sebzenin daha yüksek alımının mide kanseri için koruyucu olduğunu bulmuşlardır [22]. Yapılan başka çalışmalarda bu ters ilişki, polifenoller dâhil olmak üzere besin, mikro besin ve diğer gıda bileşiklerinin alımına atfedilmiştir [23]. Polifenoller, çok çeşitli sebzeler, meyveler, tahıllar, kuru baklagiller, çikolata ve baharatlarda bulunan metabolitlerdir. Nitekim 3.471 vaka ve 8.344 kontrol grubu içeren toplam 10 çalışmanın analiz sonucuna göre toplam polifenoller (en yüksek ve en düşük alım çeyreği için) için mide kanseri ile ters ilişkiler ortaya çıkmıştır [24]. Diğer taraftan 15 vaka kontrol çalışmasının (6.340 vaka ve 14.490 kontrol) sonuçları analiz edilmiş ve turuncuğillerin hem kardiya hem de kardiya dışı mide kanserleri üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir [25]. Nepal'de 237 katılımcıyla (79 vaka, 158 kontrol) yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında, sık sık kırmızı et, işlenmiş et, yüksek tuz, katı yağ/sıvı yağ ve çeşni tüketimi ile mide kanseri riskinin arttığı bulunmuştur [26]. 11.443 vaka ve 28.029 kontrol grubu içeren 22 vaka kontrol çalışmasının analiz sonucunda da yüksek miktarda kırmızı (en yüksek risk 150 g/gün kırmızı et alımı) ve işlenmiş et alımında mide kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir [27].

Vücut kitle indeksi- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

Doğu Asya ülkelerinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile mide kanseri riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında (1.591 vaka, 1.953 kontrol), yüksek riskli H. pilori biyobelirteçlerine sahip kişiler dâhil olmak üzere, düşük veya yüksek VKİ'li bireyler arasında önemli ölçüde artmış kardiya dışı mide kanseri riski rapor edilmiştir ve normal vücut ağırlığını korumanın mide kanseri riskini azaltmak için önemli olduğu belirtilmiştir [28]. Diğer taraftan Brezilya'da 147 vaka ve 297 kontrol grubu ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında fiziksel aktivite, mide kanseri ile ters ilişkili olan bağımsız bir koruyucu faktör olarak saptanmıştır [29].

Boy uzunluğunun çeşitli kanserler için potansiyel risk faktörlerinden biri olduğu öne sürülmüştür [30]. 2016 yılında, Uluslararası Dünya Kanser Araştırma Fonu'nun gıda, beslenme ve fiziksel aktivite ile mide kanseri riski arasındaki ilişkilere odaklanan bir raporun-

da, boy ve mide kanseri arasında anlamlı olmayan ters ilişki saptanmıştır [31]. Fakat toplamda 7.562 vaka ve 19.033 kontrol grubunun yer aldığı vaka kontrol çalışmalarının analizinde, yetişkin boyu ile mide kanseri arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki saptanmamıştır [32].

Sosyoekonomik seviye- mide kanseri ilişkisi, vaka kontrol çalışmaları

Dünya çapında, düşük sosyoekonomik seviyenin, çeşitli kanser türleri de dâhil olmak üzere bazı bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan hastalık ve erken ölümlerin güçlü bir belirleyicisi olduğuna dair artan farkındalık ve kanıtlar vardır [33, 34]. Avrupa, Asya ve Amerika'dan toplam 25 vaka kontrol çalışmasının (9.773 vaka, 24.373 kontrol) analizi sonucunda, daha az eğitilmiş çalışma deneklerine kıyasla orta/yüksek eğitim düzeyine sahip kişiler arasında yaklaşık %40 oranında azalan mide kanseri riski gözlemlenmiştir [35]. Japonya'da 3.188 vaka ve aynı sayıda kontrol grubuyla gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmasında ise eğitim düzeyi mide kanseriyle doğrusal ters ilişki göstermiştir [36]. Ortaokulda eğitim görenlerle karşılaştırıldığında, yüksek eğitilmiş olanlar istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük kanser riski göstermiş ve daha düşük sosyoekonomik seviye, Japonya'da artan sindirim kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur [36].

Mide Kanserinde Kohort Çalışmaları

Kohort çalışmaları genellikle prospektif analitik çalışmalardır ve insidans çalışmaları olarak adlandırılmaktadır [6]. Retrospektif çalışmalarda herhangi bir hastalığı olan ve olmayanlar alınır (vaka grubu, kontrol grubu) ve gruplarda kuşkulanan etkenin bulunma sıklığı araştırılır. Kohort çalışmalarında ise etkenle karşılaşan ve karşılaşmayanlarda hastalığa yakalanma olasılığı (insidansı) belirlenir [6]. Kohort çalışmaları, kayıtlardan geriye dönük olarak da yapılabilir ki buna retrospektif kohort çalışmaları denir [6].

Mide kanseri risk faktörleriyle ilgili prospektif kohort çalışmaları

Alkol tüketimi mide kanseri ilişkisi kohort çalışmalarında da araştırılmıştır. 13 kohort çalışmasını içeren bir meta analizde alkol tüketiminin artmış mide kanseri riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur [9]. Japonya'da 54.682 katılımcıyla yürütülen bir kohort çalışmasında alkol tüketiminin, kanserin anatomik alt bölgesinden bağımsız olarak Japon erkekler arasında artan mide kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [37].

9.949 katılımcının ortalama 13,8 yıl boyunca izlendiği bir prospektif kohort çalışması, H. pilori enfeksiyonu olan kronik atrofik gastrit hastalarında mide kanseri riskinde önemli bir artış olduğunu ortaya koymuştur [38]. Bir başka prospektif kohort çalışması kalsiyum ve magnezyum alımı ve mide kanseri insidansı riski arasındaki ilişkiyi incelemiş ve araştırmacılar daha yüksek toplam kalsiyum alımının ve erkekler arasında daha yüksek magnezyum alımının kardiyaya dışı mide kanseri riski ile ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır [39]. Çin'de 100.220 katılımcının 10 yıldan fazla süreyle izleminin yapıldığı bir prospektif kohort çalışmasında yüksek genetik risk (112 tek nükleotid polimorfizminden elde edilen poligenik risk skoru) ve sağlıksız yaşam tarzına sahip bireylerde mide kanseri insidansı riskinin arttığı ra-

por edilmiştir [40]. Japonya'da 63.848 katılımcının 10 yılı aşkın bir süre takibiyle gerçekleştirilen bir toplum temelli prospektif kohort çalışmasında 1.494 mide kanseri vakası tespit edilmiş ve yeşil çay, siyah çay veya oolong çayı tüketimi ile her iki cinsiyette de mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunmamıştır [41]. 2.603 katılımcının 14 yıl boyunca izlendiği bir Japon prospektif kohort çalışması, hiperglisemi ile mide kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir [42]. ABD'de Camargo ve arkadaşları tarafından yürütülen büyük bir kohort çalışması da boy ile kardiyaya dışı mide kanseri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir [43].

Mide kanseri risk faktörleriyle ilgili retrospektif kohort çalışmaları

İran'da 1.695 mide kanseri vakasının 2001-2018 yılları arasındaki dosyalarının incelenerek yapıldığı retrospektif kohort çalışmasında yaş, tümör boyutu, tümör derecesi, tedavi tipi ve VKİ gibi bazı prognostik faktörler, mide kanseri hastalarında vazgeçilmez prediktör olarak kabul edilmiştir [44]. Güney Kore'de 195.312 katılımcının bulgularının incelendiği retrospektif kohort çalışmasında Diabetes Mellitus (DM) bağımsız olarak artan mide kanseri insidansı ile ilişkili bulunmuş ve DM'li hastaların, mide kanseri taraması için daha yoğun endoskopik takip gerektirebileceği belirtilmiştir [45]. Yine Güney Kore'de mide kanseri nedeniyle gastrektomi geçiren 305 hasta bilgilerinin kullanıldığı retrospektif kohort çalışmasında iskelet kasi indeksi (İKİ) ve VKİ'nin perioperatif morbiditeyi etkilemediği, fakat her ikisinin de, gastrektomi sonrası mide kanseri hastalarında genel olarak hayatta kalım için yararlı prognostik faktörler olduğu saptanmıştır [46]. Japonya'da mide kanseri hastalarında kemoterapi sırasında kansere bağlı kilo kaybı insidansını araştırmak için 131 hastayla yürütülen bir retrospektif kohort çalışmasında kilo kaybı, özellikle kemoterapiye başladıktan sonraki 12 hafta içinde hastaların yarısından fazlasında gözlenmiştir ve kilo kaybının olumsuz olaylar veya azalmış hayatta kalım ile ilgili olduğu görülmüştür [47]. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçları, kemoterapinin başlangıcında kilo kaybının izlenmesinin veya beslenme desteği sağlamanın önemini göstermektedir [47].

SONUÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen altıncı ve en çok ölüme neden olan dördüncü kanserdir. Sadece üst orta gelirli ülkeler grubunda ilk on ölüm nedeni içerisinde yer almaktadır. Türkiye'de ise erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda en sık görülen altıncı kanserdir. Türkiye'deki mide kanseri insidansı, DSÖ Avrupa Bölgesi, Avrupa Birliği ve dünya mide kanseri insidanslarının üzerindedir. Mide kanseri risk faktörleri ile ilgili olarak günümüze kadar birçok vaka kontrol ve kohort çalışması yürütülmüştür. Alkol tüketimi ve mide kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmalarında bulunan sonuçlara göre alkol tüketimi yüksek olan içicilerde mide kanseri riski artmaktadır. Sigara kullanımı ve mide kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmalarında hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, mide kanseri riskinin devamlı içen, eski ve yeni içiciler için arttığı belirlenmiştir. Enfeksiyon ve mide kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmalarında H. pilori, EBV ve HBV'nin mide kanseri riskini artırdığı gösteril-

miştir. Diyet alışkanlıkları ve mide kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmalarında her tür meyve ve sebzenin daha yüksek alımının, polifenollerin ve turunçgillerin mide kanserleri üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir. Diğer taraftan sık sık kırmızı et, işlenmiş et, yüksek tuz, katı yağ/sıvı yağ ve çesni tüketimi ile de mide kanseri riskinin arttığı bulunmuştur. Yine yapılan vaka kontrol çalışmalarında normal vücut ağırlığını korumanın ve fiziksel aktivitenin mide kanseri için koruyucu faktörler olduğu saptanırken, yetişkin boyu ile mide kanseri arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki bulunamamıştır. Sosyoekonomik seviye ve mide kanseri ilişkisiyle ilgili vaka kontrol çalışmalarında düşük eğitim düzeyinin ve düşük sosyoekonomik seviyenin mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Mide kanseri risk faktörleriyle ilgili prospektif kohort çalışmalarında alkol tüketimi, H. pilori enfeksiyonu, yüksek genetik risk, sağlıksız yaşam tarzı ve hipergliseminin mide kanseri riskini artırdığı, daha yüksek kalsiyum ve magnezyum alımı ve boy uzunluğu ile mide kanseri arasında ters bir ilişkinin olduğu, diğer taraftan çayı tüketimi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir. Mide kanseri risk faktörleriyle ilgili retrospektif kohort çalışmalarında DM'nin mide kanseri riskini artırdığı, İKİ ve VKİ'nin gastrektomi sonrası mide kanseri hastalarında hayatta kalım için yararlı prognostik faktörler olduğu, kemoterapi alan mide kanseri hastalarında kilo kaybının azalmış hayatta kalım ile ilgili olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 0: 1-41.
2. Başara Bora B, Çağlar Soytutan İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. Başara Bora B, Çağlar Soytutan İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, editors. Ankara: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı; 2021.
3. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19 (3): 591-603.
4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (11): 4012.
5. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention Strategies for Gastric Cancer: A Global Perspective. *Clin Endosc.* 2014; 47 (6): 478.
6. Güven Tezcan S. Temel Epidemiyoloji. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2017. p.117-138.
7. Pelucchi C, Lunet N, Boccia S, Zhang Z-F, Fraud D, Boffetta P, et al. The stomach cancer pooling (StoP) project. *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24 (1): 16-23.
8. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang Z-F, Ito H, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer.* 2017; 141(10): 1950-62.
9. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact.* 2021; 336: 109365.

10. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27 (2): 124–33.
11. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006; 118 (12): 3030–44.
12. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; 59 (8): 1698–709.
13. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2016; 4 (9): e609–16.
14. Park Y, Ki M. Population Attributable Fraction of *Helicobacter Pylori* Infection-Related Gastric Cancer in Korea: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2020 (Accepted)
15. Santibáñez M, Aguirre E, Belda S, Aragonés N, Saez J, Rodríguez JC, et al. Relationship between Tobacco, *cagA* and *vacA* α Virulence Factors and Bacterial Load in Patients Infected by *Helicobacter pylori*. Chakravorty D, editor. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0120444.
16. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, Aragonés N, Kogevinas M, López-Carrillo L, et al. Smoking and *Helicobacter pylori* infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project). *Eur J Cancer Prev.* 2019; 28 (5): 390–6.
17. Ribeiro J, Oliveira A, Malta M, Oliveira C, Silva F, Galaghar A, et al. Clinical and pathological characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (40): 7292–302.
18. Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 493.
19. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1993; 18: 781–9.
20. Tian T, Song C, Jiang L, Dai J, Lin Y, Xu X, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population. *Int J Cancer.* 2020; 147 (11): 3075–84.
21. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52 (24): 6735–40.
22. Ferro A, Costa AR, Morais S, Bertuccio P, Rota M, Pelucchi C, et al. Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. *Int J Cancer.* 2020; 147 (11): 3090–101.
23. Petrick JL, Steck SE, Bradshaw PT, Trivers KF, Abrahamson PE, Engel LS, et al. Dietary intake of flavonoids and oesophageal and gastric cancer: incidence and survival in the United States of America (USA). *Br J Cancer.* 2015; 112 (7): 1291–300.
24. Vitelli-Storelli F, Rossi M, Pelucchi C, Rota M, Palli D, Ferraroni M, et al. Polyphenol Intake and Gastric Cancer Risk: Findings from the Stomach Cancer Pooling Project (StoP). *Cancers (Basel).* 2020; 12 (10): 3064.
25. Bertuccio P, Alicandro G, Rota M, Pelucchi C, Bonzi R, Galeone C, et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *Int J Cancer.* 2019; 144 (12): 2936–44.

26. Shah SK, Sunuwar DR, Chaudhary NK, Rai P, Pradhan PMS, Subedi N, et al. Dietary Risk Factors Associated with Development of Gastric Cancer in Nepal: A Hospital-Based Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2020; 2020: 1-8.
27. Ferro A, Rosato V, Rota M, Costa AR, Morais S, Pelucchi C, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer.* 2020; 147(1): 45-55.
28. Jang J, Wang T, Cai H, Ye F, Murphy G, Shimazu T, et al. The U-shaped association between body mass index and gastric cancer risk in the Helicobacter pylori Biomarker Cohort Consortium: A nested case-control study from eight East Asian cohort studies. *Int J Cancer.* 2020; 147(3): 777-84.
29. Fagundes MA, Peres S V., Assumpção PP, Curado MP. Physical activity and gastric cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2020; Publish Ah.
30. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol.* 2011; 12(8): 785-94.
31. Norat T, Vierira A, Chan D, Aune D, Abar L, Navarro D, et al. World cancer research fund international systematic literature review the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of prostate cancer. 2013. 762 p.
32. Giraldi L, Stojanovic J, Arzani D, Persiani R, Hu J, Johnson KC, et al. Adult height and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2020; Publish Ah.
33. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med.* 2008; 358(23): 2468-81.
34. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 17 million men and women. *Lancet.* 2017; 389(10075): 1229-37.
35. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, Bonzi R, Bertuccio P, Hu J, et al. Education and gastric cancer risk—An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. *Int J Cancer.* 2020; 146(3): 671-81.
36. Kawakatsu Y, Koyanagi YN, Oze I, Kasugai Y, Morioka H, Yamaguchi R, et al. Association between Socioeconomic Status and Digestive Tract Cancers: A Case-Control Study. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11): 3258.
37. Li Y, Eshak ES, Shirai K, Liu K, Dong J, Iso H, et al. Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol.* 2021; 31(1): 30-6.
38. Hollecsek B, Schöttker B, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer.* 2020; 146(10): 2773-83.
39. Shah SC, Dai Q, Zhu X, Peek RM, Smalley W, Roumie C, et al. Associations between calcium and magnesium intake and the risk of incident gastric cancer: A prospective cohort analysis of the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2020; 146(11): 2999-3010.
40. Jin G, Lv J, Yang M, Wang M, Zhu M, Wang T, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10): 1378-86.

41. Sheerah H, Keyang L, Eshak ES, Cui R, Shirai K, Muraki I, et al. Association of tea consumption and the risk of gastric cancer in Japanese adults: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMJ Open*. 2020; 10 (10): e038243.
42. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia Increases Risk of Gastric Cancer Posed by *Helicobacter pylori* Infection: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2009; 136 (4): 1234-41.
43. Camargo MC, Freedman ND, Hollenbeck AR, Abnet CC, Rabkin CS. Height, weight, and body mass index associations with gastric cancer subsites. *Gastric Cancer*. 2014; 17 (3): 463-8.
44. Talebi A, Mohammadnejad A, Akbari A, Pourhoseingholi MA, Doosti H, Moghimi-Dehkordi B, et al. Survival analysis in gastric cancer: a multi-center study among Iranian patients. *BMC Surg*. 2020; 20 (1): 152.
45. Yang H-J, Kang D, Chang Y, Ahn J, Ryu S, Cho J, et al. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of gastric cancer: a cohort study. *Gastric Cancer*. 2020; 23 (3): 382-90.
46. Kim EY, Jun KH, Kim SY, Chin HM. Body mass index and skeletal muscle index are useful prognostic factors for overall survival after gastrectomy for gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (47): e23363.
47. Fukahori M, Shibata M, Hamauchi S, Kasamatsu E, Machii K. A retrospective cohort study to investigate the incidence of cancer-related weight loss during chemotherapy in gastric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021; 29 (1): 341-8.

MİDE KANSERİNE ECZACI/FARMAKOLOG BAKIŞI

Pharmacist/Pharmacologist Perspective on Gastric Cancer

Ahmet Altun

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-2056-8683

Sümeyye İdil Koç

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-7036-7922

ÖZET

Mide kanseri, dünya çapında endişe uyandıran ve dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olan önemli bir hastalıktır. Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon mide kanseri teşhisi konulmaktadır. Mide kanseri, morfolojik ve moleküler açıdan heterojen bir hastalıktır ve bu heterojenliğin incelenmesi, biyobelirteç belirlenmesi ya da yeni nesil tedavi seçenekleri oluşturulması için önemlidir. Kemoterapide kullanılan mide kanseri ilaçları, lokal ya da metastatik fark etmeksizin, çoğunlukla doz ayarlaması ve farklı kombinasyonların bir arada bulunarak tedavi protokolüne eklenmesini gerektirmektedir. Yüksek toksik etkileri ve bölgesel farmakoepidemiolojik etkiler de ilaçların geri bildirim verilerinin önemini artırmaktadır. Alınacak uluslararası farmakovijilans verileri ile taban bir protokol oluşturulup, Faz III aşamasına gelen ya da gelecek olan ilaçların, uygun tanımlamalar ile protokollere eklenmesi ile tedavi kalitesi artabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans; Kemoterapi; Mide kanseri

ABSTRACT

Gastric cancer is an important disease that causes worldwide concern and is the third leading cause of cancer-related deaths in the world. About one million stomach cancers are diagnosed each year around the world. Gastric cancer is a morphologically and molecularly heterogeneous disease, and examining this heterogeneity is important for determining biomarkers or creating new generation treatment options. Gastric cancer drugs used in chemotherapy, regardless of local or metastatic, usually require a dose adjustment and the addition of different combinations to the treatment protocol. High toxic effects and regional pharmacoepidemiological effects also increase the importance of feedback data of drugs. By establishing a baseline protocol with the international pharmacovigilance data to be obtained, and adding the drugs that are or will

come to the Phase III stage to the protocols with appropriate definitions, the quality of treatment will increase.

Keywords: Chemotherapy; Gastric cancer; Pharmacovigilance

GİRİŞ

Mide kanseri, dünya çapında endişe uyandıran ve dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olan önemli bir hastalıktır. Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon mide kanseri teşhisi konulurken bu vakaların yaklaşık yarısı Çin'de görülmektedir. Beslenme alışkanlıkları, stres düzeyindeki artış veya *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonu mide kanserinin gelişmesi üzerinde etkilidir [1].

Mide kanserinin %70'inden fazlası düşük veya orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Özellikle batılı ülkelerde son 50 yılda insidans azalmıştır. Mide kanseri, morfolojik ve moleküler açıdan heterojen bir hastalıktır ve bu heterojenliğin incelenmesi biyobelirteç belirlenmesi ya da yeni nesil tedavi seçenekleri oluşturulması için önemlidir [2].

Mide kanserlerinin %90'ından fazlası adenokarsinomlardır ve Lauren sınıflandırılmasına göre intestinal, difüz ve belirsiz tip olarak üç grupta incelenmektedir. Sınıflandırmalar ne kadar önemli olsa da kesin tedavileri yönlendirmede başarısızdır. Bu sebeple sınıflandırmalar tedavide dikkate alınan bir parametre değildir [3].

Kemoterapi, metastatik mide kanseri olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Platin bileşikler, floropirimidinler, antrasiklinler, taksanlar ve irinotekan gibi sitotoksik ilaçlar mide kanserinde aktivite göstermektedir ve yapılan bazı çalışmalar ilaç kombinasyonlarının da etkili olabileceğini göstermektedir. Sisplatin veya oksaliplatin ve bir floropirimidin ajanının kombinasyonu en yaygın kullanılan ikililer içerisindedir [2].

İlerlemiş metastatik mide kanserinde kemoterapiye direnç tedavide önemli bir sorundur ve son yıllarda bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin birinci basamak tedaviye yükselmesi bu sorunun çözümü için önemli olarak görülmektedir. Kemoterapiye dirençli mide kanserinde nivolumab ve pembrolizumab ile çalışmalar yapılmıştır ve pembrolizumab, Gıda ve İlaç Dairesi tarafından skuamöz kanserler için ikinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır [4].

MİDE KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Gastrik ve gastroözofajial kanserlerde, günümüzde kullanılan pek çok tedavi alternatifi, tıpkı diğer onkolojik tedaviler gibi, mevcuttur. Yayınlanmış en güncel ve en kapsamlı tedavi rehberlerinden olan The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) tedavi rehberinde bu yaklaşımlar ana başlıklar halinde belirtilmiştir [5].

Metastatik olmayan mide kanseri tedavisi

Non-metastatik kanser tedavisinde genel yaklaşım, kanser evreleri üzerinden belirlenmektedir. İlk tedavi seçeneği, özellikle erken evrelerde, endoskopik yöntemlere da-

yanmaktadır. Abdominal laparotomi veya laparoskopi yöntemi, bu evrede endoskopi tedavisinin uygun olmadığı düşünülen hastalarda kullanılmakta olan ikini seçenektir. Daha ileri evrelerde gastrektomi ve adjuvan kemoterapi standart haline gelmiştir. Mide kanser kemoterapisini oluşturan adjuvan kemoterapi postoperatif ve neoadjuvan olmak üzere iki şekilde uygulanabilir.

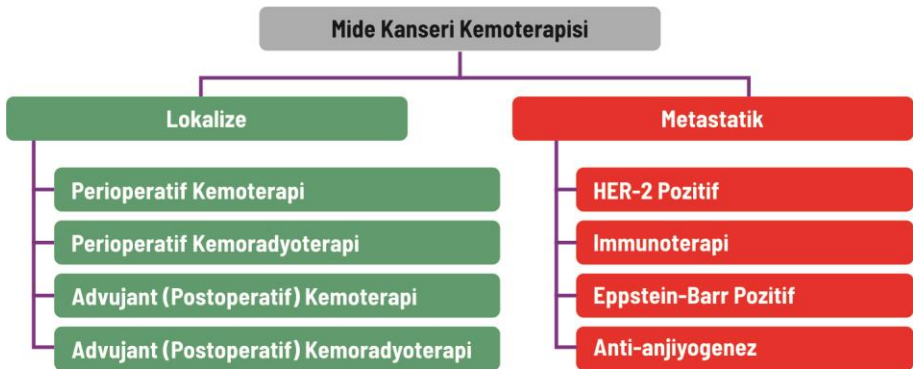
Geç evre metastatik mide kanseri tedavisi

Metastatik aşamalara ulaşmış olan ve cerrahi tedavi imkanlarının kaybedildiği vakalarda; palyatif cerrahi, radyoterapi, radyofrekans ablasyon (RFA), intraperitoneal perfüzyon ve arteriyel embolizasyon olmak üzere radikal olmayan ve sistem ve dokuları olabildiğince koruyabilecek palyatif tedavi protokolleri takip edilebilir. Hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi araştırmaları devam ediyor olsa da henüz spesifik olarak literatürde uygulanan metot bulunmamaktadır. Bu aşamada daha çok hasta bazlı ve ortak karar doğrultusunda multidisipliner tedavi yolları izlenmektedir.

Destekleyici tedavi

Hastalığın her evresinde görülebilmekle beraber özellikle son evrede daha sık ve şiddetli gözlenen kanama, tıkanıklıkla ilgili ağrılar, yetersiz beslenme, yorgunluk, anoreksi, kaşeksi gibi semptomlar; hastaların yaşam kalitesini yükseltmek adına, destekleyici tedavi kapsamında değerlendirilmeli ve uygulanmalıdır. Bu süreçte onkolog hekimlerin yanı sıra; eczacı, klinik farmakolog, beslenme uzmanı gibi uzmanların katılarak multidisipliner bir yaklaşımla destekleyici tedaviyi ele alması gerekmektedir [5].

MİDE KANSERİNDE KEMOTERAPİ VE KEMORADYOTERAPİ



Şekil.1. Mide kanser kemoterapisinde çeşitli tipte tedavi yaklaşımları

Cerrahi tedavi seçeneklerinin ardından, mide kanseri tedavisinde klinik olarak başvurulan en temel yol adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi yaklaşımıdır. Bu süreçte en belirleyici yol, cerrahi operasyonun başarısı ve metastatik parametrelerin yanı sıra hastanın özgül klinik karakteridir. Özellikle kemoterapi karakterinin belirlenmesinde en önemli

faktör, hastalığın lokalize olup olmadığı ile alakalıdır. Lokalize olmuş bir gastrik tümör tablosunun tedavi protokolü ile non-lokalize bir karaktere sahip gastrik kanser tedavisinde farklı yaklaşımlar izlenmesi gerektiği için farklı protokoller oluşturulmuştur. Oluşturulmuş protokoller mide kanser tedavisinde dönüm noktası niteliğinde olan British Medical Research Council tarafından 2006 yılında uygulanan MAGIC klinik deneyinin ardından bir yapıya kavuşturulmuştur [6].

Perioperatif Kemoterapi

T2N0 ve daha büyük çaptaki hastalıkların tedavisinde, ameliyattan önce neoadjuvan tedavi uygulanır. Ayrıca bu tedavi, ilerlemiş bir lokalize tümörünün evresinin düşürülmesiyle de sonuçlanır. Diğer bir avantajı da bu tedavi aşamasıyla cerrahi sağkalım arasına bir korelasyon kurularak cerrahi protokoller belirlenebilir.

Perioperatif kemoterapi, epirubisin, sisplatin ve fluorourasilden (ECF) oluşan üçlü bir kombinasyonundan oluşuyordu. Epirubisinin bir çalışmada fayda getirmeyen ve ek toksisite oluşturan bir ilaç olduğu düşünülmektedir ve artık modern perioperatif rejimlerde kullanılmamaktadır [7]. Buradaki farmakolojik yaklaşım, temelde ilaçların doz ve verilmiş yolu ile ilgili olmakla beraber, oluşabilecek advers etkilerin belirlenmesini de kapsamalıdır.

Perioperatif Kemoradyoterapi

Bu tedavi yöntemi, preoperatif tedavi veya total neoadjuvan tedavi yaklaşımı uygulanan hastalar için kategori 2B (düşük düzeyli kanıtlara dayalı) bir tedavi seçeneğidir. Şu an itibariye mevcut faz 3 randomize kontrollü çalışmalara dayanmaktadır [5]. Bu seçenekte, farmakolog ya da eczacının, varsa uygun çalışmaları okuyarak, hasta grubuna uyarlayabilmesi ve protokol adaptasyonu sağlayabilmesi önemlidir.

Adjuvant (Postoperatif) Kemoterapi

Postoperatif kemoterapi genellikle mide kanseri tedavisinde ameliyat olan ve patolojik T3 veya T4 lezyonları veya lenf nodu pozitif hastalığı olan kişilerde uygulanmaktadır. Operasyon sonrası kullanılan bu kemoterapi, geniş bir uygulama ve araştırma sahası bulmuştur. CLASSIC klinik deneysel çalışmasında, gastrektomi ve D2 lenf nodu ameliyatı geçiren hastalarda, kapesitabin ve oksaliplatinin anlamlı biçimde yararlı olduğunu ortaya koymuştur [8]. Randomize faz 3 ACTS- GC çalışmasında (ClinicalTrials.gov deney numarası NCT00152217), 1 yıllık adjuvan S-1, tek başına cerrahiye kıyasla hayatta kalma avantajı gösterdi (5 yıllık OS, %72'ye karşı %61) [9]. Temel olarak, eczacı ve farmakoloji uzmanları özellikle operasyon sonrası kullanılan diğer ilaçları da göz önünde bulundurarak, kullanılan doz ve dozlam özelliklerini onkologla birlikte düzenlemesi gerekir.

Adjuvant (Postoperatif) Kemoradyoterapi

Adjuvan kemoradyoterapi, genel olarak daha az kesin sonuçlar içermekle beraber, mide kanser kemoterapisinde alternatif bir yol olarak kullanılmaktadır. Konu ile ilgili geniş kapsamlı deneysel çalışma olmadığı için protokollerde yaygın olarak bulunmaz.

HER-2 Pozitif Mide Kanseri Tedavisi

HER-2 ekspresyonu, özellikle gastrik ve gastroözefajjal adenokarsinomların neredeyse yüzde 20'si ile ilişkilendirilmektedir. Bu tabloya sahip hastalarda tedavideki en büyük avantaj, seçiciliğin nispeten fazla olmasıdır.

Trastuzumab, doğrudan HER-2 reseptörünü hedef alan ve alt akım sinyal aktivasyonunu inhibe eden ve tedavide sıklıkla kullanılan hümanize monoklonal antikordur. Temel faz 3 ToGA çalışması (ClinicalTrials.gov deney numarası NCT01041404), ilerlemiş HER-2 pozitif gastrik adenokarsinomun birinci basamak tedavisinde standart tedavi olarak trastuzumabın kemoterapiye eklenmesini belirlemiştir [10]. Özellikle klinik farmakoloji anlamında trastuzumab, hem bir antikor olması hem de hedefli bir tedavi içermesinden dolayı önemli bir ilaçtır. İlaç titresine bağlı olarak lezyonların küçülmesi ve maligniteye bağlı semptomların azalması beklenebilir. Bu noktada ilaç profesyoneli için önemli olan husus, total ilaç uygulanma süresi ve prognoza bağlı dozda değişimdir.

Eppstein-Barr Pozitif Mide Kanseri Tedavisi

Eppstein-Barr virusu, EBV, mide adenokarsinom dahil olmak üzere birçok farklı tipte malignitelerde rol oynayan bir tür herpes virüsüdür. Viral etkilerin oluşturduğu bir malignite tablosunda, immun sistem elemanları tedavide devreye girmektedir. Başta T hücre aktivasyonu ve PD faktörleri, hastalığın tedavisinde ve ilerleyişinin azalmasında önemli rol oynayacaktır. EBV-pozitif malignitelerde, immun kontrol noktaların inhibisyonun olumlu sonuçlarına rastlanan çalışma mevcuttur, ancak daha geniş kapsamlı değerlendirmeye muhtaçtır [11]. Bu noktada, bir bakış açısı olarak alternatif EBV tedavileri, tedavi protokollerine mikrobiyolojik kanıtlara dayalı olarak eklenebilir. Ayrıca, EBV pozitif geçmişe sahip hastaların mide kanser korelasyonu araştırılarak ilaç ve koruyucu tedavi çalışmalarına katkılarda bulunulabilir.

Anti-anjiyogenez Tedavi

VEGFR-2'ye karşı bir monoklonal antikor olan ramucirumab, hem monoterapi hem de paklitaksel ile kombinasyon halinde mide kanserinin ikinci basamak tedavisinde kanıtlanmış bir sağkalım yararına sahiptir [12]. Çoklu kinaz inhibitörleri (lenvatinib ve regorafenib) anjiyogenetik etkiyi baskılamak adına kullanılabilir. Lenvatinib, ilerlemiş mide kanserinin birinci ve ikinci basamak tedavisinde pembrolizumab ile güvenli bir şekilde kombine edilmiştir [13]. Nivolumaba regorafenib eklenmesinin, faz 1 de antitümör aktiviteyi teşvik ederek güvenli olduğu da gösterilmiştir [11]. Bu denli net sağkalım yararı içeren ve çeşitli ilaç gruplarının kullanıldığı bir tedavi yolu, yukarıda bahsedilen daha dar ve terapötik indeksin uygulama zorluğu oluşturduğu tedavi seçeneklerinden daha güvenli ve uygulanabilir.

Hedeflendirilmiş tedavi

Kombinasyon tedavi seçeneklerinin faydalarına rağmen mide kanserinde prognoz hala kötüdür ve bu durum da hedefe yönelik tedavilerin araştırılmasına yol açmaktadır. Bu hedeflerden en önemlisi tümörlerin %7-34'ünde aşırı ekspresyon olduğu gösterilen ve mide

kanserinde de tümörigenezin önemli biyobelirteçlerinden biri olan HER-2'dir. Bazı çalışmalar mide kanserinde HER-2 pozitifliğin agresif hastalıkla ilgili olduğunu göstermektedir. HER-2'yi hedefleyen bir monoklonal antikör olan trastuzumab, antikora bağlı hücrel sitotoksitesiyi indükler ve HER-2 aracılı sinyalleşmeyi inhibe eder [10].

Pertuzumab, HER-2'nin hücre dışı olanı II'ye bağlanan ve hücre içi sinyalleşmenin aktivasyonunu inhibe eden bir monoklonal antikördür. İlerlemiş meme kanserinde pertuzumabın etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen mide kanserindeki rolü belirsizliğini korumaktadır [14].

Mide kanserinde belli başlı biyoyapılar ve kanser yolları, hedeflendirilmiş tedavi açısından kullanılabilir. Ancak şunu belirtmek gerekir ki, bu yolların neredeyse tamamı, lokalize olmuş adenokarsinomlar için geçerlidir. Bu durumda en önemli gösterge metastatik evrelerdir. Hastalığın metastaz öncesi evresinde; HER-2 ve VEGFR başlıca hedeflenen yapılardır. Burada klinik farmakoloji açısından dikkat edilmesi gereken konu, diğer hastalıkların ya da kullanılan ilaçların bu hedefe yönelik tedaviyi ne düzeyde etkileyebileceğidir. Bunun ölçülmesi ile yeni dozaj formülasyonlarının ve hedefe yönlendirme yollarının geliştirilmesinin yanı sıra, doz ve kombinasyon değişiklikleriyle tedavide çeşitlilik sağlanabilmektedir [15].

Mide Kanserinde İmmunoterapi

Çok sayıda tümör tipi, CTLA4 ve PD-1/PD-L1 gibi hedefler dahil olmak üzere kanser immün kaçınma mekanizmalarını bloke etmeyi amaçlayan tedavilere duyarlılık göstermiştir. Bu durum, kanserde tedavi direnci oluşmasına ve immün yanıt şiddetindeki azalmaya bağlı olarak tedavi veriminin azalmasına yol açar. Nivolumab, en az iki kemoterapi rejiminde başarısız olan ilerlemiş mide kanseri veya özofagogastrik bileşke kanserli hastalarda genel sağkalım oranını artırarak protokollere eklenmeyi başardı [16].

MİDE KANSERİ TEDAVİSİNDE FARMAKOVİJİLANS

Özellikle yeterli olmayan sayıda çalışmalar ve farklı karakteristiğe sahip klinik tablolarından ötürü, mide adenokarsinomları, ciddi oranda bir farmakovijilans veriye ihtiyaç duymaktadır. Kemoterapide kullanılan mide kanseri ilaçları, lokal ya da metastatik fark etmesizin, çoğunlukla doz ayarlaması ve farklı kombinasyonların bir arada bulunarak tedavi protokolüne eklenmesini gerektirmektedir. Yüksek toksik tesirleri ve bölgesel farmakoepidemiolojik etkiler de ilaçların geri bildirim verilerinin önemini artırmaktadır. Konu ile ilgili geniş kapsamlı olmamakla birlikte bir çalışma mevcuttur [17].

Klinik farmakoloji ve farmasötik bilimler uzmanlarının bakış açısından, mide kanseri tedavisinde yenilikçi yollar belirlenmesi ve tamamlayıcı tedavilerin kemoterapiye olan etkilerinin incelenmesi açısından farmakovijilans verileri önemlidir. Alınacak bu uluslararası veriler ile taban bir protokol oluşturulup, Faz III aşamasına gelen ya da gelecek olan ilaçların, uygun tanımlamalar ile protokollere eklenmesi ile tedavi kalitesi artabilecektir. Bunun yanı sıra, gastrointestinal sistem kullanılarak alınan enteral ilaçların, mide kanseri hastalarında ne gibi etkilere maruz kaldığı (ADME, Farmakokinetik ve Farmakodinamik anlamda) ve aynı yoldan alınan ilaçların, hastalığın tablosunu ne denli değiştirdiği de yine geniş çaplı farmakovijilans ve farmakoepidemioloji verisine bağlıdır.

SONUÇ

Her yıl bir milyondan fazla teşhis edilen mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle beslenme alışkanlıkları, stres ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonu mide kanserinin gelişmesinde önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Batılı ülkelerde görülme sıklığı son yıllarda azalmasına rağmen düşük ve orta gelirli ülkelerde sık olarak görülmektedir.

Heterojen bir hastalık olan mide kanseri bazı sınıflara ayrılmış olsa bile sınıflandırarak tedavi etmek bazen başarısız olabilmektedir. Kemoterapi önemli bir tedavi seçeneği olmasına rağmen özellikle ilerlemiş metastatik mide kanserinde bazı ajanlara karşı görülen direnç tedavide en önemli sorunlardan birini teşkil etmektedir. Hedefe yönelik terapiler, bazı biyobelirteçlerin belirlenmesi ya da immunoterapiler yeni tedavi seçenekleri oluşturulmasında gelecek vadetmektedir. Önemli biyobelirteçlerden olan HER-2'nin mide kanserinde pozitifliği durumunda hastalığın daha agresif olabileceği çalışmalarca gösterilmektedir. HER-2'yi hedefleyen trastuzumab, antikora bağlı hücrel sitotoksisiteyi indükler ve bu durumda HER-2 aracılı sinyalleşme inhibe edilmiş olur. HER-2'yi inhibe eden diğer bir monoklonal antikor olan pertuzumabın meme kanserinde etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen mide kanserindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. 2018 Nobel Tıp veya Fizyoloji ödülünü kazanan Tasuku Honjo ve James P. Allison'ın negatif immün regülasyonun inhibisyonu yoluyla kanser tedavisinde çığır açtıkları çalışmalar sonucunda CTLA4 ve PD-1/PD-L1 gibi hedeflerin inhibisyonunun kanser tedavisindeki önemi ortaya çıkmıştır. Bu hedefleri inhibe ederek çalışan bazı ilaçların ilerlemiş mide kanserli hastalarda genel sağkalım oranını artırdığı gösterilmiştir.

Mide kanseri yeterli olmayan çalışmalar sebebi ile ciddi anlamda farmakovijilans verisine ihtiyaç duymaktadır. Klinik farmakoloji ve farmasötik bilimler uzmanlarının bakış açısından, mide kanseri tedavisinde yenilikçi yollar belirlenmesi ve tamamlayıcı tedavilerin kemoterapiye olan etkilerinin incelenmesi açısından farmakovijilans verileri önemlidir. Bu verilerin toplanıp uluslararası bir veri tabanı oluşturulması yeni tedavi protokollerinin belirlenmesi ve uygulanması konusunda hekimlere yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Y. Wang, P. Huang, Y. Wu, and D. Liu, "Association and mechanism of garlic consumption with gastrointestinal cancer risk : A systematic review and meta - analysis," pp. 1-16, 2022.
2. G. Businello, F. Galuppini, and M. Fassan, "The impact of recent next generation sequencing and the need for a new classification in gastric cancer," Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., vol. 50-51, p. 101730, 2021.
3. A. Pellino et al., "Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives," vol. 25, no. 38, pp. 5773-5788, 2019.
4. D. H. Ilson, "Advances in the treatment of gastric cancer : 2020 - 2021," pp. 615-618, 2021.
5. F. Wang et al., "The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021," no. June, pp. 747-795, 2021.

6. S. J. Falk et al., "Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer," pp. 11–20, 2006.
7. E. Elimova, Y. Y. Janjigian, M. Mulcahy, M. A. Blum, and J. R. Hecht, "It Is Time to Stop Using Epirubicin to Treat Any Patient With Gastroesophageal Adenocarcinoma," vol. 35, no. 4, pp. 475–477, 2017.
8. Y. Bang et al., "Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 379, no. 9813, pp. 315–321.
9. M. Sasako, S. Sakuramoto, H. Katai, T. Kinoshita, and H. Furukawa, "Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer," vol. 29, no. 33, pp. 4387–4393, 2011.
10. Y. Bang et al., "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 376, no. 9742, pp. 687–697.
11. S. Derks et al., "Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers," vol. 7, no. 22.
12. C. S. Fuchs et al., "Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial," pp. 31–39, 2014.
13. A. Kawazoe et al., "Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting," *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1057–1065.
14. Y. Zhu, X. Zhu, X. Wei, C. Tang, and W. Zhang, "HER2-targeted therapies in gastric cancer," *BBA - Rev. Cancer*, vol. 1876, no. 1, p. 188549, 2021.
15. F. M. Johnston and M. Beckman, "Updates on Management of Gastric Cancer," 2019.
16. P. Y. Kang et al., "Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised," *Lancet*, vol. 390, no. 10111, pp. 2461–2471, 2017.
17. K. Yamaguchi, N. Boku, K. Muro, K. Yoshida, H. Baba, and S. Tanaka, "Real - world safety and effectiveness of nivolumab in Japanese patients with unresectable advanced or recurrent gastric /gastroesophageal junction cancer that has progressed after chemotherapy : a postmarketing surveillance study," *Gastric Cancer*, vol. 25, no. 1, pp. 245–253, 2022.

MİDE KANSERİNE KİMYACI BAKIŞI

Chemist's Perspective on Stomach Cancer

Burak Tüzün

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0420-2043

Koray Sayın

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

ORCID ID: 0000-0001-6648-5010

ÖZET

Hayatımızın her noktasında bizimle birlikte olan kimyasallar insanoğlunu ve yaşamına çok fazla etki etmektedir. Gerek hayatını devam ettirebilme açısından gerekse hastalıkları tedavi edebilmesi için oldukça önem arz etmektedir. Fakat hastalığın oluşmasına da kimyasalların etkisi olduğu unutulmamalıdır. Bu bölümde mide kanserinin tedavisi için gerek klinik olarak gerekse laboratuvarında denenmiş olan ilaç/ilaç adayları üzerine odaklanılmıştır. Mide kanserine karşı hedef alınabilecek birçok reseptör bağlanma bölgesi vardır ve bu bağlanma bölgelerinde aminoasit dizilimi kullanılması gereken inhibitör adaylarının farklı olmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak bu bölümde mide kanserine kullanılacak ilaç/ilaç adaylarının etki ettiği hedef protein ve yapısı hakkında bilgiler içermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç; İnhibitör; Kimya; Mide kanseri; Reseptörler

ABSTRACT

Chemicals, which are with us at every point of our lives, have a great impact on human beings and their lives. It is very important both in terms of sustaining life and in curing diseases. However, it should not be forgotten that chemicals have an effect on the formation of the disease. This section focuses on the drug/drug candidates that have been tried both clinically and in the laboratory for the treatment of gastric cancer. There are many receptor binding sites that can be targeted against gastric cancer, and the amino acid sequence in these binding sites ensures that the inhibitor candidates that should be used are different. As a result, this section contains information about the target protein and its structure on which the drug/drug candidates that can be used in gastric cancer are affected.

Keywords: Chemistry; Drug; Inhibitor; Receptors; Stomach cancer

GİRİŞ

Hastalıklara karşı kimyasal araştırmalar bakış açısını değiştirebilmekte ve insanları doğru bilgiye doğru yönlendirebilmektedir. Kimyager olmak, belli bir dünya görüşüne sahip olarak insanları bilgi ve birikimleriyle bilgilendirmeyi gerektirir. Dünyada var olan Doğa kanunlarının sabit olduğu görülmektedir. Tüm bunların yapılan deneylerle keşfedileceği fikrinin insanlığa sunulması çokta kolay olmadı. Ünlü fizik ve kimyacı Marie Curie'nin uranyum üzerine yaptığı deneysel işlemler sonucunda radyoaktiviteyi keşfetti. Toryumun radyoaktif özelliğini keşfederek, radyum elementini saflaştırdı. Yaptığı bu deneyler sonucu olarak 1903 yılında Nobel Fizik ödülü, 1911 yılında ise Nobel Kimya ödülü sahibi oldu. Yapmış olduğu bu deneylerle radyoloji biliminin kurucusu oldu. Bu büyük başarısı onun erkenden ölümüne sebep oldu. Çünkü maruz kaldığı yüksek oranda radyasyon sonucu ölmüştür.

Bir kimyacı için en önemli sorun yeni keşfettiği bir ilaç adayının var olan hastalıklarda kullanılan ilaçlardan daha etkili olmasını beklemektir. Bunun için yapılan gerek teorik olsun gerek deneysel işlemlerle daha etkili ve daha aktif ilaç molekülleri sentezlemeyi amaçlamaktadır.

Günümüzün en önemli hastalıklarından birisi de kanserdir. Kanser genel olarak tanımlamak istenirse, kontrolsüz olarak büyüyen kötü huylu hücrelere verilen addır [1]. Kanser dünyanın var olduğu günden beri bilinen ama henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamış bir hastalıktır. Genel olarak hücrelerin bölünmesi ve çoğalmasında işlemi genler tarafından kontrol edildiğinden dolayı kanser genle alakalı bir hastalıktır. Bu genler kromozomlar üzerinde sıkıca paketlenmiştir. Bu genlerin üzerinde yapılabilecek fiziksel veya kimyasal değişimler sonucunda hücrenin işlevini etkilediği görülmüştür [2,3]. Her ne kadar gende oluşan hasar sonucunda, DNA tamir işlemleriyle genin tamiri yapılmaya çalışılsa da, bu her zaman başarıyla sonuçlanamamaktadır [4]. Bu durum sonucunda bu genlerin işlevi olan ürün olarak ürettikleri proteinlerin eksik veya hatalı üretilmesi hücresel işlevlerde bozuklukları meydana gelmektedir [5].

Bir kimyacı için en önemli iş, mide kanserine sebep olan bu genlerin kanser hücreleri oluşturmasını engellemektir. Genel olarak kanser oluşumunda birçok sebep bulunmaktadır. Ama bunların arasında en önemli üç sebebi onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir [6].

Yukarıda bahsedilen genler için, hedefe yönelik tedavi olarak adlandırılan, kanser hücrelerindeki spesifik anormalliklere saldıran veya bağışıklık sisteminizi kanser hücrelerini inhibe ederek onları yok olması sağlayan ilaçları kullanır (immünoterapi)[7,8].

Şu çok iyi bilinmelidir ki, kanser için kullanılan bütün ilaçlar bir kimyacının elinden çıkmıştır. Bir kimyacının akademik hayatın boyunca elde edebileceği en önemli başarılar arasında sentezlediği veya keşfettiği bir molekülün insan vücudunda var olan bir hastalık için önemli bir ilaç olmasıdır [9,10]. Mide kanserinde bulunan genler için tedavi amaçlı kullanılan hedefe yönelik ilaçlar içerisinde aşağıdaki **Tablo 1**'de verilmiştir.

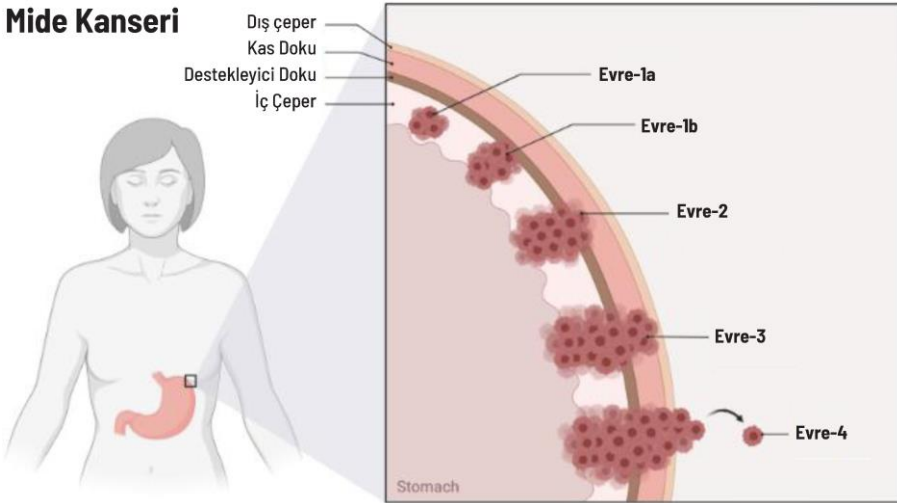
Tablo 1. Mide kanserinde kullanılan önemli ilaç molekülleri

Cyramza (Ramucirumab)	Taxotere (Doksetel)
Doksetel	Ramucirumab
Trifluridin ve Tipirasil Hidroklorür	Pembrolizumab
Trastuzumab	Opdivo (Nivolumab)
Nivolumab	Mitomisin
Lonsurf (Trifluridin ve Tipirasil Hidroklorür)	Keytruda (Pembrolizumab)
Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki	Herceptin (Trastuzumab)
5-FU (Fluorourasil Enjeksiyonu)	Fluorourasil Enjeksiyonu
Enhertu (Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki)	Doksorubisin Hidroklorür

Bu ilaç molekülleri mide kanseri hastalığına sebep olabilecek farklı genler için kullanılan FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) onaylı önemli ilaç molekülleridir. Bu ilaç molekülleri, genellikle standart olarak kullanılan kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanılarak kanseri hücrelerini inhibe etmesi amaçlanmaktadır.

Mide kanseri hastalığı, insan metabolizmasında erken evrelerde kendini çok fazla belli etmeyen bir hastalık olduğu için tedavisi ve teşhisi oldukça zor olan kanser türlerinden biridir. Günümüzde, mide kanseri hastalığının erken evresinde tavsiye edilmiş olan standart tedavi, mide ve etrafında bulunan lenf bezlerinin cerrahi yöntem kullanılarak kapsamlı bir şekilde alınmasıdır [11]. Yapılan cerrahi yöntem sonrasında, hastanın risk durumuna göre tekrarlamaması adına kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Mide kanserinin erken evresinde, yani insan vücudunda bulunan diğer organlara metastazından önce hastalarımız yüksek oranda iyileştiği görülmüştür [12].

Mide Kanseri

**Şekil 1.** Mide kanserinin geliş evreleri

Mide kanseri toplamda 4 evreden oluşmaktadır. **Şekil 1**deki görselde [13] her bir evrede kanser hücrelerinin gelişimi gösterilmektedir [6]. Her bir evrede farklı durumlar söz konusu olduğundan ona uygun müdahaleler yapılmalıdır.

Evre 1 (Evre 1a ve 1b): kanserin bu evresinde, mukozadaki hücrelerin üst tabakasının altından daha fazla büyümemiştir. Kanser hücreleri herhangi bir lenf noduna veya insan vücudun bulunan başka bir organ veya dokuya yayılmamıştır.

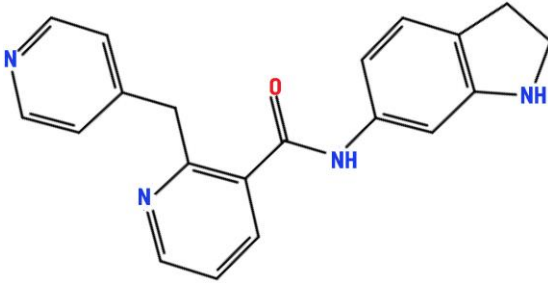
Evre 2: Kanser hücreleri, üst hücre tabakasının hemen altında yeterince büyümüştür. Fakat ana kas tabakasına henüz ulaşmamıştır. Kanser hücreleri midenin yakınındaki üç veya altı lenf noduna yayılmıştır. Mide haricindeki diğer organlara kanser hücreleri henüz metastaz olmamıştır.

Evre 3: Kanser hücreleri midenin ana kas tabakasını tümüyle sarmış durumdadır. Yediden daha fazla lenf noduna yayılmış durumdadır, bununla birlikte mide dışındaki dokulara veya organlara kanser hücreleri henüz metastaz olmamıştır.

Evre 4: kanser hücreleri evrede, kanser hastalığının en ileri safhasına ulaşmış olup kanserli hücreler midenin dışında vücudun diğer organ ve dokularına metastaz yapmıştır yani yayılmıştır.

Bir kimyacı için kanser hastalığını tedavi etmek için gerekli araştırmaları yapmak çok önemlidir. Kanser için bir kimyacının yapabileceği en önemli şey mide kanserini durdurabilecek ve bu hastalığın büyüüp gelişmesi engelleyecek ilaç adayının ortaya konmasıdır. Günümüzde mide kanseri hastalığına yakalanan hastaların büyük çoğunluğu onkoloji polikliniklerine ameliyat olabilme sınırını geçtikten sonra yani hastalığın son evresine (evre 4) geldiğinde başvuru yapmaktadırlar. Dolayısıyla bu aşamaya gelen kanser hastalarında kanser hücreleri midenin etrafında bulunan karın içi organlarına yani akciğer, karaciğer ve kemik gibi alanlara metastaz yapmaya başlamıştır [13-16]. Bu aşamaya gelen hastaların mide kanserinden kurtulma ihtimali oldukça azdır. Böyle durumlarda, kanser hücrelerine kemoterapi uygulaması yapılarak ve akıllı ilaç gibi etkili tedavi yöntemleri başvurarak bu özellikteki hastaların yaşam süresini uzatmaya ve hastanın yaşam kalitesini artırmaya çalışılmaktadır. Meme kanseri hastalarının tedavisi için uygulanan herceptin isimli akıllı ilaç, mide kanseri hastalarında bulunan hücrelerde Her2 algacının tanımlanmasıyla, mide kanseri olan hastalara da uygulanmaya başlanmıştır [17,18]. Bu ilacın uygulaması sonucunda, kanser hastalarında neredeyse %20'sinde etki sağlanmış, bununla birlikte hasta yaşam süresinin klasik kemoterapiye göre anlamlı oranda uzadığı görülmüştür [19].

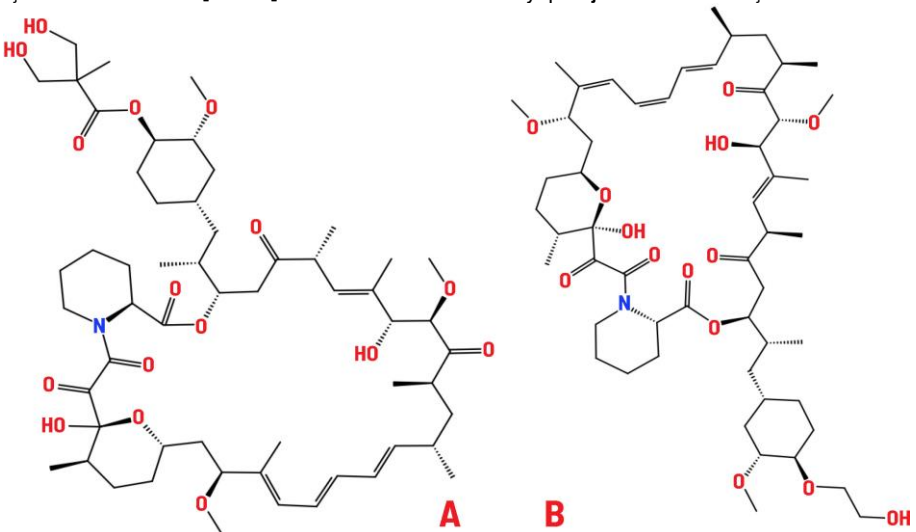
Dünyanın önde gelen onkoloji dergilerinden arasında sayılan Lancet Onkoloji Dergisi'nde yayınlanan bir makalenin sonuçlarına bakıldığında, mide kanseri için hedefe yönelik ilaç anlamında önemli bir ilaç olan ramucirumab'ın, kullanılan birçok standart tedaviden iyi sonuçlar alınmasa da ileri evre mide kanseri hastalarının için ortalama bir yaşam süresini uzattığını görülmüştür [20].



Şekil 2. Ramucirumab ilacının molekül yapısı

Ramucirumab ilacı, **Şekil 2**'de molekül yapısı görülmektedir, monoklonal antikor olarak bilinen genel olarak birçok kanser tedavisinde kullanılan hedefe yönelik bir ajandır. Hücrede VEGFR-2 proteinini engel olarak kanser hücrelerini besleyen damar yapılarının gelişimini önlemek için kullanılan bir ilaçtır. Kanser hastalarında standart kanser tedavisi görmüş olmasına rağmen olumlu yanıt alınamamış hastalarda, 25-85 yaşları arasındaki insanlarda mide kanserinin evre 4'sinde olan 355 hasta ile yapılan testlerin sonunda elde edilen araştırma sonuçları, ramucirumab kullanan hastaların yaşam süresini uzattığı görülmüştür [21]. Yapılan bu çalışmada, hücre içindeki VEGFR-2 protein sinyal iletiminin engellenmesiyle kanser hastaları için uygulanan tedavilere önemli bir katkı sağlanabileceğini göstermiştir, bu durum mide kanseri tedavisi için önemli bir çalışma olmuştur.

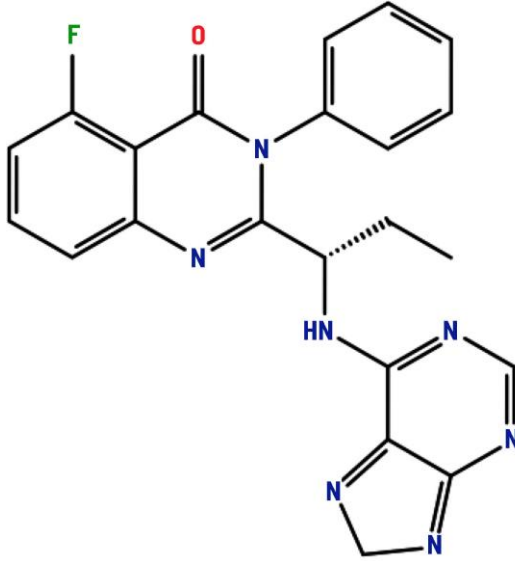
Mide kanseri hastalarında, hücre çoğalması, büyümesi, transkripsiyon ve protein sentezinde görevli olan bir serin/treonin kinaz ailesinden mTOR (mammalian target of rapamycin) 'un baskılanması sonucunda, kanser hastalarında hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve çoğalmasının engellendiği görülmüştür. Bu doğrultuda da, bunu sağlayabilmek için geliştirilen Everolimus ve Temsirolimus ilaçları, mide, pankreas, metastatik ve meme kanserlerinin tümörleri için kullanılmaktadır [22-24]. Bu moleküllerin molekül yapısı **Şekil 3**'de verilmiştir.



Şekil 3. Everolimus (A) ve Temsirolimus (B) ilaç moleküllerinin yapısı

Sağlıklı hücrelerin büyümesinde ve çoğalmasında aktif görev alan bir diğer protein olan fosfatidilinositol-3-kinaz grubu gen proteinlerini inhibe edebilmek için idelalisib gibi ilaçlarla farklı kanser türlerinde yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu görülmüştür, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ilacın KML'ye karşı kullanımı yasal onay almıştır [25-27].

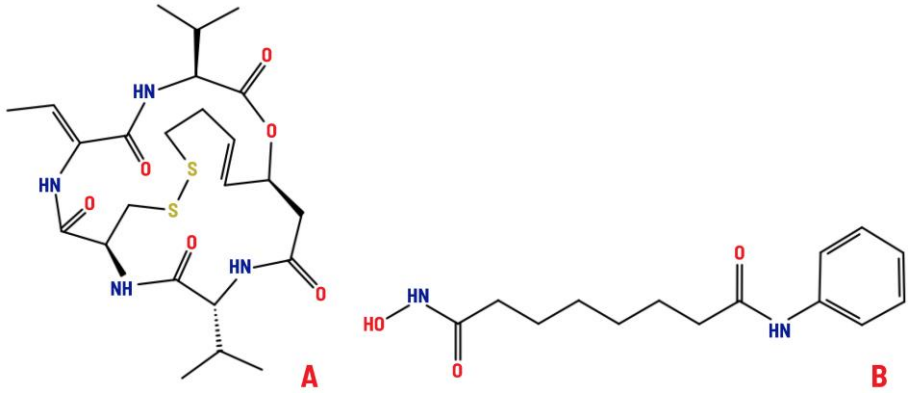
Şekil 4'de idelalisib molekül yapısı verilmiştir.



Şekil 4. idelalisib ilaç moleküllerinin yapısı

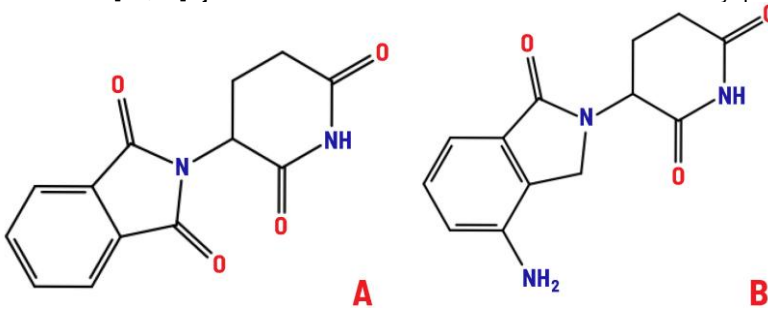
Hasarlı veya ihtiyaç fazlası durumunda olan proteinlerin parçalandığı protein kompleksleri olan proteazomların inhibe etmek için kullanılan proteazom inhibitör molekülleri için multipl myeloma gibi kanser türlerinde tedavi sağlanmaktadır [29,30].

İnsan metabolizmasında, DNA'nın bünyesinde bulunan ve DNA'ya bütünlüşmüş olarak bulunan, bununla birlikte proteinlerin paketlenmesinde görev alan histon proteinler, asetilasyon adlı bir epigenetik modifikasyon ile asetillenebilir veya deasetillenebilirler. Dolayısıyla, DNA'nın transkripsiyona üretimin ilerlemesini veya durmasını sağlanarak gerekli proteinlerin üretilmesi için gerekli komutları vermektedir. Mide kanser hücreleri için Histon deasetilaz inhibitörleri, histonlardan asetil gruplarının ayrılmasını (deasetillenme) engel olarak mide kanseri hücrelerinin kontrolsüz şekilde bölünüp çoğalmasına engel olmaktadır. Vorinostat ve Romidepsin adlı histon deasetilaz inhibitörleri FDA tarafından onaylanmış olup, kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadırlar [31-34]. **Şekil 5**'de Vorinostat ve Romidepsin moleküllerinin yapıları verilmiştir.



Şekil 5. Romidepsin (A) ve Vorinostat (B) ilaç moleküllerinin yapısı

İnsan metabolizmasındaki kanserli hücrelerin gelişip, büyümesi sırasında etrafındaki dokuları da kendi gelişimleri için kullandıkları ve kendileri için yeni damar oluşumunu tetikledikleri genel olarak bilinmektedir. Kanser hücreleri bu yeni damar oluşumlarıyla bu durumu kendileri için kullanan kanserli hücre ve dokular daha kolay bir şekilde gelişimleri için besine ve oksijene erişimini sağlamaktadır. Bu durumda kanser hücrelerinin gelişimini aşırı bir şekilde hızlandırmaktadır. Tüm bu durumlardan ötürü, kanser hastalığının tedavisi için kanser hücrelerinin oluşturduğu bu yeni damar oluşumunun engellenmesi son yıllarda çok fazla kullanılan bir yöntem olmuştur. Bu damar oluşumu engellemek için geliştirilmiş olan Lenalidomid, Thalidomid ve benzeri birçok ilaç çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır [35,36]. **Şekil 6**'de Lenalidomid ve Thalidomid moleküllerinin yapıları verilmiştir.



Şekil 6. Thalidomid (A) ve Lenalidomid (B) ilaç moleküllerinin yapısı

Kemoterapi, damar içine enjekte edilen (IV hattı veya santral venöz kateteryoluyla) veya ağızdan hap olarak verilen anti-kanser ilaçlarını kullanılmaktadır [37-41]. Bu ilaçlar kan dolaşımına girer ve vücudun tüm bölgelerine direkt olarak ulaşır, bu da bu tedaviyi başladığı yerin ötesindeki organlara yayılmış kanser için oldukça faydalı kılar.

Mide kanserini tedavi etmek için **Tablo 2**'de verilenler de dahil olmak üzere birçok farklı kemoterapi ilacı kullanılabilir [42].

Tablo 2. Mide kanserini tedavi etmek için kullanılan kemo ilaçları

Kapesitabin	Sisplatin
Karboplatin	Dosetaksel
Epirubisin	İrinotekan
Oksaliplatin	Paklitaksel
Trifluridin ve tipirasil (Lonsurf), hap şeklinde bir kombinasyon ilacı	
Genellikle lökovorin (folik asit) ile birlikte verilen 5-FU (fluorourasil)	

Çoğu zaman, bu ilaçların 2'si veya 3'ü birleştirilmektedir (bazen hedeflenen bir ilaçla birlikte). Ancak bu, kanserin evresi, kişinin genel sağlığı ve kemoterapinin radyasyon tedavisi ile birleştirilip birleştirilmediği gibi faktörlere bağlıdır [43]. Üç ilaç kombinasyonunun daha fazla yan etkisi olabilir, bu nedenle genellikle sağlıkları çok iyi olan ve doktorları tarafından yakından takip edilebilecek kişiler için ayrılırlar [44,45].

Daha erken evre kanserler için, ameliyattan önce ve sonra kullanılan bazı yaygın ilaç kombinasyonları **Tablo 3**'de verilmiştir.

Tablo 3. Erken evre kanser için uygulanan ilaçlar

Oksaliplatin artı 5-FU /lökovorin (FOLFOX) veya oksaliplatin artı kapesitabin (CAPOX)
FLOT (5-FU/lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel)
Dosetaksel veya paklitaksel artı 5-FU veya kapesitabin
Sisplatin artı 5-FU veya kapesitabin
Paklitaksel ve karboplatin

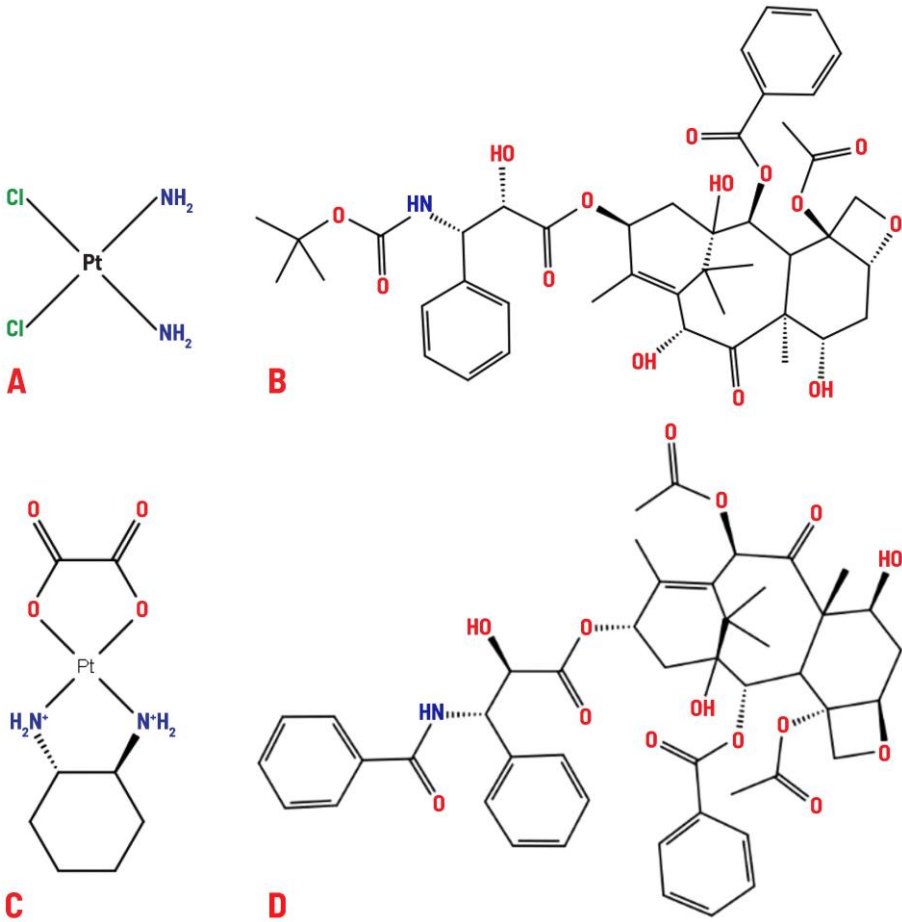
Ameliyattan sonra radyasyon ile kemoterapi verildiğinde, 5-FU (5-Fluorourasil) veya kapesitabin gibi tek bir ilaç kullanılabilir. İlerlemiş mide kanseri için, aynı ilaç kombinasyonlarının çoğu kullanılabilir, ancak doktorlar genellikle yan etkileri azaltmaya çalışmak için 3 yerine 2 ilaç kombinasyonunu tercih ederler. En sık kullanılan kombinasyonlardan bazıları **Tablo 4**'de verilmiştir [46].

Tablo 4. En sık kullanılan kombinasyonlardan bazıları

Oksaliplatin artı 5-FU/lökovorin (FOLFOX) veya oksaliplatin artı kapesitabin (CAPOX)
Sisplatin artı 5-FU veya kapesitabin
İrinotekan artı 5-FU/lökovorin (FOLFIRI)
Paklitaksel artı sisplatin veya karboplatin
Dosetaksel artı sisplatin
Epirubisin, sisplatin veya oksaliplatin ve 5-FU veya kapesitabin
Dosetaksel, 5-FU ve sisplatin, karboplatin veya oksaliplatin

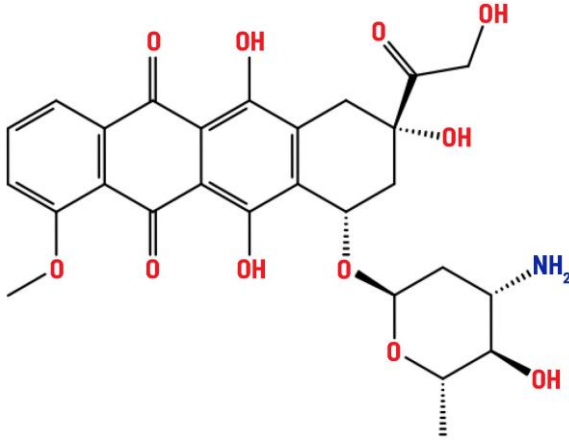
Bir kişi kemo ilaçlarının bir kombinasyonunu alacak kadar sağlıklı değilse, bunun yerine 5-FU, kapesitabin, dosetaksel veya paklitaksel gibi tek bir ilaç kullanılabilir. Bu kombinasyonlardan biri (veya tek bir ilaç) artık yardımcı olmazsa, başka bir ilaç veya ilaç kombinasyonu denenebilir [47-51].

Bazı kemoterapi ilaçlarının spesifik yan etkileri vardır. Bu yan etkiler insandan insana fark göstermektedir. Çünkü insanların birbirlerinden farklı DNA sahip olduğu için farklı yan etkilere sahip olmaları çok doğaldır. Sisplatin, oksaliplatin, dosetaksel ve paklitaksel sinirlere zarar verebilir (**Şekil 7**). Bu bazen ağrı, yanma veya karıncalanma hissi, soğuğa veya sıcağa duyarlılık veya halsizlik gibi semptomlara (özellikle ellerde ve ayaklarda) yol açabilir. Çoğu durumda bu tedavi kesildikten sonra geçer, ancak bazı kişilerde uzun süreli olabilir. Oksaliplatin ayrıca boğazdaki sinirleri etkileyerek soğuk sıvıları veya yiyecekleri yemeye veya içmeye çalışırken daha kötü olan boğaz ağrısına neden olabilir.



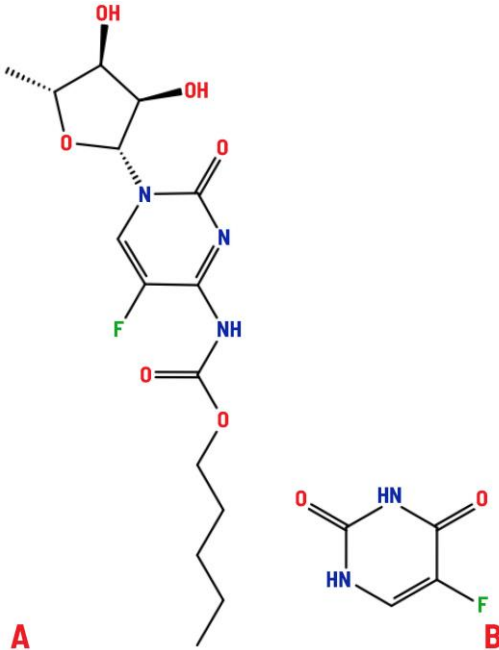
Şekil 7. Sisplatin (A), oksaliplatin (B), dosetaksel (C) ve paklitaksel (D) moleküllerinin molekül yapıları

Bununla birlikte, Epirubisin (**Şekil 8**) ve diğer bazı ilaçlar uzun süre veya yüksek dozlarda kullanıldığında kalbe zarar verebilir. Bu nedenle doktorlar dozları dikkatli bir şekilde kontrol eder ve kalp fonksiyonlarını izlemek için ekokardiyogram veya MUGA taraması gibi kalp testlerini kullanırlar. Bu ilaçlarla tedavi, kalp hasarının ilk belirtisinde durdurulur.



Şekil 8. Epirubisin molekülünün molekül yapısı

El-ayak sendromu, kapesitabin veya 5-FU (5-Fluorourasil) (**Şekil 9**) ile tedavi sırasında ortaya çıkabilir (infüzyon olarak verildiğinde). Bu, ellerde ve ayaklarda kızarıklık olarak başlar ve daha sonra avuç içi ve tabanlarda ağrı ve hassasiyete ilerleyebilir. Kötüleşirse, kabarma, nasır veya cilt soyulması meydana gelebilir, bazen ağrılı yaralara neden olabilir. Şiddetli el-ayak sendromunu önlemenin en iyi yolu, kızarıklık veya hassasiyet gibi erken belirtileriniz olup olmadığını doktorunuza söylemektir, böylece işlerin kötüye gitmesini önlemek için adımlar atılabilir.



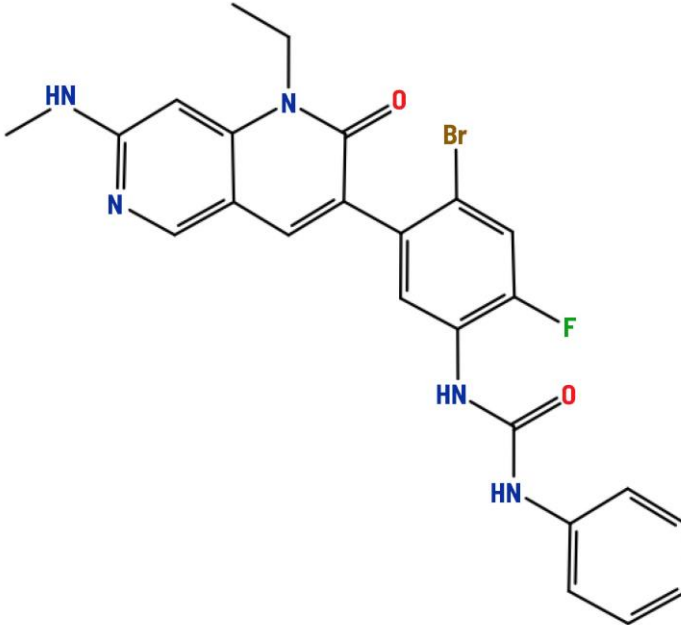
Şekil 9. kapesitabin ve 5-Fluorourasil moleküllerinin molekül yapısı

İshal birçok kemo ilacında sık görülen bir yan etkidir, ancak irinotekan ile özellikle kötü olabilir. Şiddetli dehidrasyonu önlemek için hemen gevşek dışkıların ilk belirtisinde tedavi edilmesi gerekir. İshale neden olabilecek bir kemoterapi ilacı alıyorsanız, doktorunuz size hangi ilaçları alacağınız ve bu semptomu kontrol altına almak için bunları ne sıklıkta alacağınız konusunda talimatlar verecektir.

Onaylanmış birkaç Mide Kanseri tedavi seçeneği vardır. İşte bunlardan bazıları:

Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) [52] ilacı, ileri her2+ mide veya GEJ kanseri olan erişkin hastaların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İleri her2 + meme kanseri tedavisinde de kullanılır [52,53]. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) mide veya GEJ kanserini tedavi etmek için onaylanmıştır: Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), daha önce her2+ metastatik mide kanseri tedavisi gören hastalar için 15 Ocak 2020 tarihinde ABD. İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı (PMDA), Kemoterapi sonrası ilerleyen HER2+ düzeltilemez ileri veya tekrarlayan mide kanserinin tedavisi için 25 Eylül 2020 tarihinde Japonya.

Qinlock (ripretinib) [54] (**Şekil 10**) Qinlock (ripretinib), üç veya daha fazla kemoterapi türüne (dördüncü basamak tedavi) yanıt vermeyi deneyen ancak yanıt vermeyen veya yanıt vermeyi bırakan kişilerde geri dönen veya yayılan ileri gastrointestinal stromal tümör (GIST) tedavisi için belirtilen bir kinaz anahtarı kontrol inhibitörüdür [54,55]. Mide kanseri ilacı Qinlock (ripretinib) gelişmiş GIST'li yetişkinlerin dördüncü basamak tedavisi olarak onaylanmıştır [55]: Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 15 Mayıs 2020 Tarihinde ABD. Sağlık Kanada Haziran'da 22, 2020.



Şekil 10. Ripretinib molekülünün molekül yapısı

Cyramza (ramucirumab) [56], ileri mide veya GEJ kanseri ile bazı akciğer, karaciğer ve kolorektal kanser türlerinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır [56,57]. Cyramza (ramucirumab) ileri mide kanseri veya GEJ kanserini tedavi etmek için onaylanmıştır [56]: Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 21 Nisan 2014 tarihinde ABD. 19 Aralık 2014 tarihinde Avrupa İlaç Ajansı (EMA). Terapötik Mallar İdaresi (TGA), 23 Temmuz 2015 tarihinde Avustralya. 21 Eylül 2015 tarihinde Kanada Sağlık. MedSafe, Yeni Zelanda, 18 Ağustos 2016.

Keytruda (pembrolizumab) [58], iki veya daha fazla kemoterapi türüne (üçüncü basamak tedavi) cevap vermeyi deneyen ancak yanıt vermeyen veya yanıt vermeyi bırakan kişilerde geri dönen veya yayılan mide kanserini tedavi etmek için kullanılan bir immünoterapi ilacıdır. Şimdi mide, meme, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer, cilt, baş ve boyun, kan ve katı kanserlerin belirli türlerinin tedavisi onaylanmıştır [58, 59]. Kanser tedavi ilacı Keytruda (pembrolizumab) ileri veya metastatik gastrik veya GEJ kanseri olan hastalar için üçüncü basamak tedavi olarak onaylanmıştır [58]: Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 22 Eylül 2017 tarihinde ABD.

Docetaxel'in tek başına veya tedavi etmek için diğer ilaçlarla birlikte kullanılması onaylanmıştır.

Lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış (vücudun diğer bölgelerine yayılmış) ve diğer kemoterapi ile daha iyi hale gelmemiş meme kanseri. Ayrıca, düğüm pozitif olan ve ameliyatla alınabilen meme kanserini tedavi etmek için doksorubisin hidroklorür ve siklofosfamid ile birlikte kullanılır.

Küçük hücreli akciğer kanseri olan, lokal olarak ilerlemiş veya metastaz vardır. Kullanımı: Yalnız hasta olan kanser olması değil, daha iyi kazanılmış sonra platin kemoterapi; veya Kanser ameliyatla tedavi edilemeyen hastalarda sisplatin ile. Prostat kanseri olan erkekler yayılmış olan kanser hormon-ateşe dayanıklı (değil yanıt vermek için hormon tedavisi). Lokal olarak ilerlemiş baş ve boyundaki skuamöz hücreli karsinom. Sisplatin ve fluorourasil ile birlikte kullanılır.

Metastaz yapmış kolorektal kanser. Bevacizumab, oksaliplatin ve floropirimidin ile tedavi sırasında veya sonrasında hastalığı kötüleşen hastalarda FOLFİRİ ile birlikte kullanılır. Hepatoselüler karsinom (bir tür karaciğer kanseri). Kanda yüksek düzeyde alfa-fetoprotein bulunan ve sorafenib tosilat ile tedavi edilen hastalarda tek başına kullanılır. Metastaz yapmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri. Kullanımı: Hastalığı EGFR geninde belirli mutasyonlara sahip hastalarda birinci basamak tedavi olarak erlotinib hidroklorür ile. Platin kemoterapi ile tedavi sırasında veya sonrasında hastalığı kötüleşen hastalarda dose-taksel ile. Hastalığı EGFR geninde veya ALK geninde mutasyona uğramış hastalar için, bu mutasyonlar için FDA onaylı tedavi ile tedaviden sonra hastalıkları kötüleştiyse ramucirumab kullanılır.

İlerlemiş veya metastaz yapmış (vücudun diğer bölgelerine yayılmış) mide adenokarsinomu veya gastroözofageal kavşak adenokarsinomu (nadir görülen bir özofagus kanseri türü). Floropirimidin veya platin kemoterapisi ile tedaviden sonra hastalığı kötüleşen hastalarda kullanılır. Tek başına veya paklitaksel ile birlikte kullanılır.

Şu hiç unutulmamalıdır ki, her insanın farklı bir DNA'ya sahip olması kanser için bütün kuralların da her insan için aynı olması imkansızdır. Bu sebeple kimyacı her daim yeni ve etkili farklı ilaçları bulmak için çaba sarf etmelidir. Kimyacı bulduğu yeni molekülle yetinmemelidir, hep daha iyisini ve daha etkili bulmak için çaba sarf etmelidir. Gelişen teknoloji ve dijital iletişimden faydalanarak farklı ülkelerdeki mide kanseri hastalarının bilgilerine ulaşarak onlara şifa dağıtmak için çaba saf etmelidir. Her seferinde yeni ve daha etkili moleküller sentezlemelidir.

Kanser tedavisinde kimyacı kadar doktorlara da büyük iş düştüğü aşikârdır. Kanserli hastaların iyileşmesi ilaçlardan daha etkili olan sevgi ve huzur dolu bir ortamın varlığıdır. Tedavi için kullanılacak ufak bir gelişme kanser hastalarına bir umut ışığı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pavlopoulou A., Spandidos D.A., Michalopoulos I., Human cancer databases (review). *Oncology Reports*, 2015; 33 (1): 3-18.
2. Blackadar C.B., Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 2016; 7 (1): 54-86.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., Cancer statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015; 65 (1): 5-29.
4. Wagner S.C., Ichim T.E., Ma H., Szymanski J., Perez J.A., Lopez J., Bogin V. ve ark. Cancer anti-angiogenesis vaccines: Is the tumor vasculature antigenically unique? *Journal of Translational Medicine*, 2015; 13: 340.
5. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R., Sarkar D., Fisher P.B., Wang X.Y., Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Advances in Cancer Research*. 2013; 119: 421-75.
6. Yokuş B., Çakır D.Ü., Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012; 1: 7-18.
7. Erdoğan, A. Cetuximabin tek başına ve Epirubicin ile birlikte parental ve epirubicin dirençli karaciğer kanseri hücrelerinde sitotoksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması. Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2016
8. Buğday, G. (2018). Multipl miyelom hücrelerine karşı otolog kök hücre ve mononükleer hücrelerden dendritik hücre üretilmesi (tümör aşısı üretimi) (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
9. Karabacak, M. (2017). Yeni Pirazolin İürevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi (Doctoral dissertation, Anadolu University (Turkey)).
10. Çelik İ.N., Arslan F.K., Ramazan T., Yıldız, İ. İlaç Keşfi Ve Geliştirilmesinde Yapay Zekâ. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 2021; 45 (2): 400-427.
11. Bayrak, M. (2011). Metastatik mide kanserli hastalarda C-erbB-2 overekspresyonunun prognostik önemi ve kemoterapi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, 2011
12. Yazgan, Ö. (2017). Mide kanseri hastalarında nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranlarının prognoz ile ilişkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, 2017.

13. "Mide Kanseri Evrelemesi", BioRender.com (2020). <https://app.biorender.com/biorender-templates>
14. Görgülü Ü., Akdemir N., İleri evre kanser hastalarına bakım verenlerin yorgunluk ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Genel Tıp Dergisi, 2010; 20 (4).
15. Kocaman Yıldırım N., Kaçmaz N., Özkan M., İleri Evre Kanser Hastalarının Karşılanmamış Bakım Gereksinimleri. Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği, 2013; 4 (3).
16. Çayır K., Bilici M., Tekin S.B., Emre H., Bilen Y., Evre II-III kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin yan etki profilinin değerlendirilmesi. Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi, 2010; 37 (2).
17. Alikanoğlu A.S., Yıldırım M., Süren D., Yıldız M., Sezer C., Göktaş S., ve ark., HER 2 expression in gastric cancer. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2013; 4 (4): 269-272.
18. Sönmez A.İ.H., Mide kanserinin patogeneğinde her2 geninin rolü ve prognoza etkisi. Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, uzmanlık tezi 2013
19. Aydın, K., Metastatik mide kanserinde EGFR, mTOR, HER-2 durumunun prognostik ve prediktif önemi. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, uzmanlık tezi, 2011
20. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., ve ark., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2014; 383 (9911): 31-39.
21. FDA Approval for Ramucirumab. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-ramucirumab#anchor-combo>
22. Royce M.E., Osman D., Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2015; 9: 73-9.
23. Capozzi M., Caterina I., De Divitiis C., von Arx C., Maiolino P., Tatangelo F., Cavalcanti E ve ark. Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. International Journal of Surgery, 2015; 1: 89-94.
24. Küçüköner M., Isikdogan A., Kanseri tedavisinde mTOR sinyal yolu ve mTOR inhibitörleri/mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the treatment of cancer. Dicle Tıp Dergisi, 2013; 40 (1): 156.
25. Shah A., Mangaonkar A., Idelalisib: A Novel PI3Kδ Inhibitor for Chronic Lymphocytic Leukemia. Annals of Pharmacotherapy. 2015; 49 (10): 1162-70.
26. Soldan S.S., Anderson E.M., Frase D.M., Zhang Y., Caruso L.B., Wang Y., ve ark., EBNA1 inhibitors have potent and selective antitumor activity in xenograft models of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. Gastric Cancer, 2021; 1-13.
27. Yılmaz H., HCT116 Hücre hattına ait kolon kanser hücrelerine uygulanan b-AP15 ve VLX1570 ilaçlarının etkisi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü), 2020.
28. Öztürk A., Erken evre ve lokal ileri mide kanserinde pten, mtor ekspresyonunun prognostik önemi. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, uzmanlık tezi, 2013

29. Teicher B.A., Tomaszewski J.E., Proteasome inhibitors. *Biochemical Pharmacology*. 2015; 96 (1): 1-9.
30. Sravan M., Shankar M., A current view on new cancer drugs (2014-USFDA approved) over old drugs. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2015; 5 (5): 198-208.
31. Iyer S.P., Foss F.F., Romidepsin for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2015; 20 (9): 1084-91.
32. Zabner J., Couture, L.A., Gregory R.J., Graham S.M., Smith A.E., ve ark., Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 75 (2): 207-16.
33. Glass E., Viale P.H., Histone Deacetylase Inhibitors. *Clinical journal of oncology nursing*, 2013; 17 (1): 34-40.
34. Zagni C., Floresta G., Monciino G., Rescifina A. The search for potent, small-molecule HDACIs in cancer treatment: a decade after vorinostat. *Medicinal research reviews*, 2017; 37 (6): 1373-1428.
35. Wu L.C., Zhang W.D., Clinical trials of antiangiogenesis therapy on gastric cancer. *Gastroenterology research*, 2008; 1 (1): 14.
36. Ri M., Iida, S., How to Overcome Acquired Resistance against Novel Agents in Multiple Myeloma: Strategies based on the Responsible Mechanisms for Bortezomib Resistance. *Annals of Oncology*, 2012; 23: xi84.
37. Chalabi, M., Stomach cancer gets a triple punch of therapy, *nature*, 2021.
38. Clark P.I., Slevin M.L. Chemotherapy for stomach cancer. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 1987; 295 (6603): 870.
39. Morant R., Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of locally advanced stomach cancer. *Oncology Research and Treatment*, 2001; 24 (2): 116-121.
40. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S., Ohashi Y., Pignon J.P., ve ark., Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2010; 303 (17): 1729-1737.
41. Earle C.C., Maroun J.A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*, 1999; 35 (7): 1059-1064.
42. Rivera F., Vega-Villegas M.E., López-Brea M.F., Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer treatment reviews*, 2007; 33 (4): 315-324.
43. Tutum Ş., Metastatik kolorektal kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavilerin etkinliğine etki eden faktörlerin incelenmesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, 2019.
44. Topcuoğlu, O. M., Karaciğer Metastazlarında Düşük Dozlu Perfüzyon BT'nin Değişkenliği ve Tekrarlanabilirliği, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, uzmanlık tezi, 2014.
45. Efil S. C., Erken Evre Kolon Kanseri Olgularında Sistemik Ve Tümör-İçi İnflamasyon Belirteçlerinin Prognostik Ve Prediktif Değeri, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, uzmanlık tezi, 2020.

46. Tekin Ç., Mide kanseri hücrelerinde *Olea europaea* yaprak özütünün tedavi edici potansiyelinin araştırılması (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)) 2021.
47. Yüksel T., Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizminin 5-fluorourasil kemoterapi ajanı alan kanser tanılı hastalarda gelişebilecek toksisiteler ile ilişkisi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, 2019.
48. Şahinli H., Altınbaş M., Doğan Ö. Lokalize mide kanserli hastalarda tedavi seçenekleri. Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi, 2021; 2 (2): 37-40.
49. Gümüştürk O., Lokal İleri Evre veya Metastatik Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Sarkopeni Sıklığı ve Prognostik Önemi (Doctoral dissertation, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi) 2020.
50. Tunçbilek Z., Prostat kanseri tedavisine yönelik paklitaksel ve doksorubisin ile modifiye edilmiş nano taşıyıcı ilaç sistemlerinin DUSP genlerin ekspresyon düzeyleri üzerine etkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü) 2020.
51. Erdoğan A., Özkan A., Kanser tedavisinde ve tümör görüntülemesinde nanoteknolojik uygulamalar. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2013; 22 (3): 426-440.
52. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) - Thesocialmedwork.com
53. Enhertu ürün bilgi sayfası, <https://daiichisankyo.us/prescribing-information-portlet/getPIContent?productName=Enhertu&inline=true>
54. Qinlock (ripretinib) - Thesocialmedwork.com
55. Qinlock ürün bilgi sayfası, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213973s000lbl.pdf
56. Cyramza (ramucirumab) - Thesocialmedwork.com
57. Cyramza ürün bilgi sayfası, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125477s030lbl.pdf
58. Keytruda (pembrolizumab) - Thesocialmedwork.com
59. Keytruda ürün bilgi sayfası, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf

ÇAĞDAŞ DÜNYANIN YENİ SORUNU – GENETİK AYRIMCILIK

The New Problem of Modern World – Genetic Discrimination

Talip Yiğit

İstanbul 29 Mayıs Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü
ORCID: 0000-0003-4195-9149

ÖZET

Bu çalışma bilim tarihindeki en güçlü fikirlerden biri olan kalıtım, bununla ilişkili olarak gen ve modern çağın sorunu olan genetik ayrımcılık ile ilgilidir. Teknoloji dinamik ve üstel gelişen bir olgudur. Bu gelişim, olumlu ve olumsuz etkileri beraberinde getirmektedir. Bu durum farklı alanlarda olduğu gibi genetik mühendisliği uygulamaları için de geçerlidir. İlerleyen genetik mühendisliği çalışmaları bir yandan hastalıkların kaynağının tespit edilmesi ve ilaç geliştirme çalışmalarının ilerlemesini sağlamışken bir yandan da istihdam, sigortacılık vb. alanlarda çeşitli sorunlar doğurmuştur. Günümüzde bu sorunlar 'genetik ayrımcılık' olarak adlandırılmaktadır. Özellikle son yıllarda başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere pek çok Avrupa ülkesinde önemli bir sorun haline gelen genetik ayrımcılık, bireylerin önceden bilemeyecekleri veya müdahale edemeyecekleri var oluşsal yapılarından kaynaklı ayrımcılığa uğramaları bağlamında eleştirilmektedir. Bunun yanı sıra genetik bilgiler istihdam ve sigortacılık açısından maliyeti düşürüp karı arttırma potansiyeli nedeniyle sıkça kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar bu durum hükümetlerin çeşitli sınırlamaları ile yönetilmeye çalışılsa da henüz bu durumun bir soruna dönüşmesinin önüne geçilememiştir. Bu durum çağımızın en önemli etik ikilemlerinden birini doğurmaktadır. Tam da bu noktada genetik mühendisliği uygulamalarının sınırlarının insan odaklı bir perspektiften çizilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Etik ikilem; Gen; Genetik ayrımcılık; Teknolojik gelişme

ABSTRACT

This study is about heredity, which is one of the most powerful ideas in the history of science, and related genes and genetic discrimination, which is the problem of the modern age. Technology is a dynamic and exponential developing fact. This development brings positive and negative effects. This situation can be observed for genetical engineering like other scientific fields. Although developing genetical engineering studies brings an alternative to determine to resource of illness and developed medicines, it brings various problems in employment, insurance and so on. Today these problems referring as 'genetic discrimination'. Genetic discrimination which has been an important problem in United

States and various European country for last years, has been criticized for person's cannot be known own genetic structure and interfere it. Although this critics, genetic information has been widely used in employment and insurance fields because of potential of decreasing costs and maximising earnings. Even though governments have been tried to manage this situation with some restriction of uses of genetic information until the not-too-distant future, they couldn't prevent it yet. This situation reveals biggest ethical dilemma of today's World. Just right here the necessities of a perspective which is human-orientation and will draw the boundaries of genetic engineering practice, emerge.

Keyword: Ethical dilemma; Gene; Genetic discrimination; Technological development

GİRİŞ

Geride bıraktığımız yüzyılı biçimlendiren ve farklı alanların belirleyicileri gibi görünen atom, bayt ve gen, başlangıçta muğlak kavramlar olarak belirmiş daha sonraları gelişerek çeşitli bilim dallarının odağında yer almalarıyla neredeyse yaşamın bütünü dönüştürmüşlerdir. Bu üç gelişme arasındaki temel paralellik kavramsalıdır. Her biri daha büyük bir bütünün temel yapıtaşlarıdır. Atom maddenin, bayt sayısal bilginin, gen kalıtsal veya biyolojik bilginin yapıtaşıdır. Büyük bir yapının en temel yapıtaşı olma özelliği ile madde, bilgi ve biyoloji gibi özleri itibarı ile hiyerarşik bir organizasyona sahip olan bütünleri anlamının belki de tek mümkün yoludur. Çünkü en küçük parçayı anlamadan bütüne yönelik söylenecek her şey tanımlayıcı açıklamalardan öteye geçemeyecektir. Modernist akım şairlerinden Wallece Stevens (1879-1955) bu durumu, dildeki derin yapısal gizemi kastederek şöyle ifade etmektedir; *"Parçaların toplamında, parçalar vardır yalnızca."* [1]. Daha açık bir ifade ile bir cümlenin anlamını çözmek için her kelimenin anlamını bilmemiz gerekir, buna ön koşul denilebilir. Ama cümle tek tek kelimelerin anlamlarından daha fazla anlam taşır. Bu durum genler için de geçerlidir. Doğal olarak bir organizma, genlerinden çok daha fazlasıdır. Ancak organizmayı anlayabilmek için öncelikle ön koşulu yerine getirmek bir diğer ifade ile genleri anlamak gerekmektedir.

Bunun gerçekleşmesi ise teknolojik imkânlarla bağlıdır. Teknolojinin değişim ve gelişimi gerek insanları gerekse de doğanın bir parçası olan bütün organik ve inorganik varlıkları doğrudan veya dolaylı olarak etkileme potansiyeline sahiptir. Bu etkinin niteliği gelişimin özelliğine, kapsamına ve tabii ki hızına bağlıdır. Burada teknolojinin değişim hızına olan vurgu tesadüfi değildir. Son birkaç on yılda teknolojinin baş döndürücü ilerleme hızı büyük değişimlere yol açmıştır. Bu durum teknolojik faaliyetlerde bir süredir pek çok farklı fonksiyonda kullanılan çip teknolojisinin gelişimine ilişkin basit bir istatistik ile daha net anlaşılabilir. Akıllı telefonlardan bilgisayarlara, elektrikli araçlardan televizyonlara kadar geniş bir kullanım alanı olan çip üretimi tüm Dünya'da 1960 yılında kişi başına 1 iken bu sayı 2015 yılında 56 milyara ulaşmıştır. Tabii ki bu yaygınlığı temelinde çipler ve çiplerden oluşturulan teknolojik araçların yaygınlığı ve erişilebilirliği artmıştır. Öyle ki kabaca bir hesaplama ile günümüzde bir dolar ile alınabilecek pirinç tanesi sayısı yaklaşık 25 bin iken konu çip oldu-

ğunda bu sayı milyonlarla ifade edilebilmektedir [2]. Bu gelişmeler genin anlaşılması açısından da önem arz etmektedir. Konuyla yakından ilişkili bir istatistik olarak genom dizilimi çalışmalarının maliyetindeki değişim genetik çalışmalarının teknolojik gelişmelere ne kadar bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Genom dizilimi çalışmalarının maliyeti 2008 yılında 10 milyon dolarken, 2019 yılında 800 dolar, bugün ise 50 doların altına düşmüştür [3].

Tam da burada teknolojinin bu denli yaygınlaşmasının yarattığı sonuçlar gündeme gelmektedir. Şüphesiz teknolojik gelişmeler pek çok yönüyle hayatı kolaylaştırmaktadır. Ancak bu durumun tersi de söz konusu olabilmektedir. Bir diğer ifade ile teknolojik gelişme bir gerçekliktir, bunun nasıl bir durum yaratacağı onun kullanımı ile ilişkilidir. Çünkü en nihayetinde teknoloji bir araçtır, amacın kendisi değildir. Yukarıda sunulan istatistiklerden de anlaşılabilir olduğu üzere günümüzde teknolojinin doğrusal gelişiminden ziyade üstel gelişimi söz konusudur. Bu nedenle teknolojik gelişmelerin yaratacağı meselelere karşı insanların konumu bir anlamda akıntıya kürek çekmek gibidir.

Bu tür meseleler günümüzde çok çeşitli alanlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu alanlardan biri de şüphesiz genetik mühendisliği çalışmalarıdır. Teknolojinin yaygın olarak kullanıldığı genetik mühendisliği çalışmaları, teknolojinin üstel gelişimi ile her geçen gün daha da ilerlemekte ve gelişmektedir. Bu gelişme çeşitli genetik hastalıkların kaynağının tespit edilmesinden ilaç çalışmalarında ilerleme sağlanmasına kadar birçok pozitif etki doğurmaktadır. Ancak tabii ki genetik mühendisliği çalışmalarında yaşanan gelişmelerin de olumsuz yönleri bulunmaktadır. Bu olumsuz etkiler on yıldan biraz fazla sürede genetik testlerin maliyetlerinin büyük oranda düşmesi ve bu temelde erişilebilirliklerinin artması ile yaygınlaşmaktadır. Bu durum, 20. yüzyıla dayanan tarihi ve günümüzde giderek yaygınlaşan varlığı ile genetik ayrımcılık olgusunu doğurmuştur. Kişilerin genetik bilgilerinin kullanımı ile çeşitli hizmetlerden mahrum bırakılmaları ve/veya çeşitli alanlarda ayrımcılığa maruz kalmaları olarak tanımlanabilecek genetik ayrımcılık günümüzde başta istihdam ve sigortacılık faaliyetleri üzere pek çok farklı alanda insanlığın önemli bir sorunu haline gelmek üzeredir.

Bu bölümde bilim tarihindeki en güçlü fikirlerden birinin doğuşu, gelişimi ve geleceğine dair kalıtım, canlılardaki bütün biyolojik bilginin temel birimi olan gen ve onun özelinde beliren yeni nesil sorunlardan biri olarak genetik ayrımcılık konusu farklı yönleri ile değerlendirilecektir. Bunun öncesinde gen ve gen teknolojisinin tarihsel gelişim süreçleri incelenecektir. Devamında genetik ayrımcılığa ilişkin alinyazında yer alan çalışmaların sonuçları üzerinden teknolojinin gelişimsel seyri de göz önünde bulundurularak insan yaşamının farklı alanlarında hayata geçen gen teknolojisi uygulamaları tartışılacaktır.

Gen: Dinamik Bir Olgunun Kavramsal Gelişimi

Genler kromozomların üstündedir. Birbirine zincirlenmiş on binlerce geni barındıran upuzun ip gibi kromozomlar ise hücrelerin içine gömülmüştür. İnsan hücrelerinde 23'ü anneden, 23'ü babadan gelen toplam 46 kromozom bulunur. Bir organizmanın taşıdığı genetik talimatların tümüne genom adı verilir. Bu tanımlayıcı bilgileri keşfetmek uzun ve bir o kadar

meşakkatli bir yolculuk gerektirmiştir. Tarihsel bağlamda gen ve kalıtım pek çok dönemin konusu olmuştur. M.Ö. 530 dolaylarında Pisagor, yavrular ve anne babaları arasındaki benzerliğe dair en eski ve o dönemde en çok kabul gören teoriyi ortaya atmıştır. Buna göre kalıtım bilgisi (benzerlik) erkeğin menisinden taşınmaktadır. Zamanla meni, erkeğin bedeninin her kısmının seyyar bir kütüphanesine bir nevi kişinin yoğunlaşmış özüne dönüşmektedir. Pisagor'a göre, üremede de erkek ve dişi iş bölümü yapmaktadır. Baba gereken bilgiyi taşımakta, anne de bu verilerin yavruya dönüşmesi için gereken besini sağlamaktadır. Bu kalıtım teorisindeki bariz asimetri, Pisagor'un bir dik üçgenin dik kenarının uzunluğunu, diğer iki kenarın uzunluklarından cebirsel bir yöntemle bulabilmesini sağlamıştır. Pisagor Teoremi olarak bilinen yaklaşıma göre doğada her yer, gizli matematiksel desenlerle dolup taşmaktadır. Buradan yola çıkarak Pisagor kalıtımında da üçgensel bir uyum olduğunu ileri sürmüştür. Anne ve baba iki bağımsız kenar çocuk da üçüncü kenardır. Bir diğer ifade ile çocuk, anne ve babanın iki kenarının biyolojik hipotenüsüdür [1].

M.Ö. 500-400 yılları arasında yazıldığı tahmin edilen 'Tohum Üzerine' adlı kitabında Hipokrat da kalıtım üzerinde odaklanmıştır. Hipokrat'a göre spermden gelen aktif huylar vücudu şekillendirir. Bunlar hastalıklı ya da sağlıklı olabilirler. Sperm ise vücudun birçok bölgesinde şekillenir. Başka bir Antik Yunan filozofu olan Aristo, kalıtımı yine spermin yapısı üzerinden incelemiştir. Aristo'ya göre sperm kan ile şekillenir ve 'hayati ısı' taşır. Canlının yavrusunu şekillendiren ise bu ısıdır [4]. Yapısal bir özelliğin tarihsel süreç içerisinde nesiller arası aktarımı olarak açıklanabilecek kalıtıma ilişkin ulaşılabilen ilk açıklamalar Antik Yunan filozoflarına kadar dayansa da bu meselenin bilimsel temelleri ile anlaşılmasının tarihi 19. Yüzyıla dayanmaktadır [5].

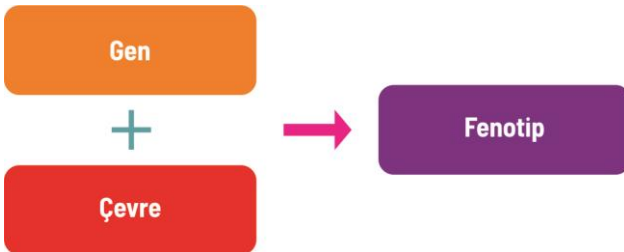
17. ve 18. Yüzyıllardan itibaren biyolojinin temel konularından biri canlıları birbirleri ile kalıtımsal ilişkileri bakımından şubeler, sınıflar, takımlar, aileler, cinsler, türler gibi farklı kategorilere göre ayırma ve sınıflandırma işlemlerini içeren taksonomi olmuştur. İlkın 1700'lerin ortalarında İsviçreli bitki bilimci Carl Linnaeus tarafından yapılan bu sınıflandırma, alta yatan fiziksel özelliklere göre değil, tamamen dış özelliklere göre belirlenmiştir. Bu dönemde ortaya konulan sistem canlıların nasıl sınıflandırılacağı üzerine kuruludur, ancak bir organizasyonun mantıksal çerçevesi hala sunulamamaktadır [1]. Asırlardır cevabı aranan sorular ve 'benzeme' konusu bu dönemde araştırmacıların kafasını kurcalayan en önemli konu olmuştur. Canlıların ne tür bir sınıflandırma içerisinde incelenebilir? Kalıtımın mekanizması nedir? Neden yavrular anne babalarına benzemektedir? Tüm bu sorular taksonomi çalışmalarını ilerledikçe daha da derinleşmiştir.

Şüphesiz kalıtım üzerine yapılan çeşitli çalışmaların arasından en dikkat çekici olanı ise Mendel'in çalışmasıdır. Taksonomi ve doğurduğu sorulara ilişkin tartışmalar sürerken 1865 yılına gelindiğinde Gregor Mendel, bezelyeler üzerinde gerçekleştirdiği kalıtım konulu çalışmasını Brno Bilim Cemiyeti'ne sunmuş bu çalışma bir yıl sonra cemiyetin dergisinde yayınlanmıştır. Ancak Mendel'in çalışması yayınlandığı ilk günlerde günümüzdeki kadar değer görmemiştir. 1900 yılına gelindiğinde Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft isimli dergide yayınlanan üç farklı makale Mendel'in çalışmasını destekler nitelik-

tedir. Bunu takiben çoğalan çalışmalar ile ilk kez 1906'da William Beatson, bu çalışmalarını 'genetik' çalışmaları olarak tanımlamış gen kavramı ise ilk kez 1909'da gen dizilimi ile ilgili olan genotip ve dış görünüşü ile ilgili olan fenotip ayrımını ortaya koyan Wilhelm Johannsen tarafından kullanılmıştır. Bir organizmanın tek takım kromozomuna verilen isim olarak 'genom' kavramı ise ilk kez 1920'de Hans Winkler tarafından kullanılmıştır [5].

1900'lü yılların başında Thomas Hunt Morgan ve öğrencileri tarafından meyve sinekleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile genin yapısı ve işlevi anlaşılma çalışılmıştır. O yıllarda henüz genin tüm işlevselliği ortaya konamamış olsa da Morgan ve ekibine göre gen; bir özellikle doğrudan ilişkili olan ya da onda farklılaşmaya yol açan bir nedensellik birimidir [5]. Ancak bu tanımlamalar ve genin genel karakteristiğine ilişkin temel çerçevenin ortaya konmasına yönelik çalışmalar o dönemlerde genin anlaşılabilir olmasına yetmemiş 20. Yüzyılın ilk yarısında gen hala gizemini koruyan bir olgu olmuştur. Hatta 1933 gibi ileri bir tarihte bile T.H. Morgan, genin gerçek olup olmadığının bilinmediğini ifade etmiştir [6].

Uzunca süre etkisini sürdüren bu çalışmalar, 1940'lı yıllara gelindiğinde yerini genin rollerine ilişkin kavramsallaştırma ve işlevinin detaylı açıklanmasını amaç edinen çalışmalara bırakmıştır. 1943 yılında MacLeod ve McCarty tarafından bakterilerde biyolojik özgünlüğün DNA tarafından taşınması tespitinin genin işlevinin anlaşılması açısından oldukça önemli bir dönüm noktasıdır [6]. 1947 yılında Hermann J. Muller genin rollerini; replikasyon, mutasyon ve fenotipi etkileyen molekül üretimi olarak belirlemiştir. Süre gelen çalışmalar ile 1959 yılında François Jacob ve Jacques Monod tarafından genler; yapısal genler (structural genes) ve düzenleyici genler (regulator genes) olmak üzere iki farklı kategoride sınıflandırılmıştır. Jacob ve Monod o güne kadar genlerin tek başlarına işlevsel olduğuna ilişkin süregelen 'gen etkinliği' yaklaşımını, genlerin etkinlikte bulunmasını yapısal genler ile düzenleyici genler arasında gerçekleşen kimyasal etkileşim ile ilişkilendirilen 'gen etkileşimi' yaklaşımına dönüştürmüştür [5].



Şekil 1.: Gen ve Çevre İlişkisi

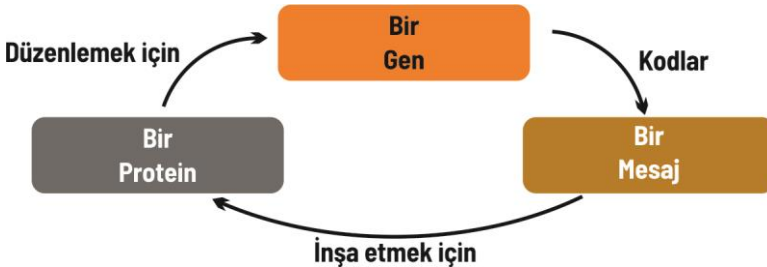
Genlerin konu olduğu bilimsel çalışmalarda hatırı sayılır bir süre boyunca 'bir gen – bir enzim' modeli kabul edilmiştir. Bu modele göre her gen bir enzim üretmek amacı ile vardır ve sadece bu işlevi yürütür. Ancak özellikle son birkaç on yılda yapılan ve bir genin birden çok protein üretiminde görev aldığını ve hatta bazı organizmalarda bu sayının yüzlerce kadar ulaşabildiğini gösteren çalışmalar genom bilimi literatürünü derinden etkilemiştir [6].



Şekil 2.: Genin Bilgi Kopyalama ve İşleme Süreci [1]

1970'li yılların sonunda R. Roberts ve P. Sharp tarafından gerçekleştirilen 'parçalı genler' (split genes) keşfi bu sürecin başlangıcına denk gelmektedir. Bu buluş organizmaları kodlayan genlerin her zaman bir bütün olmayıp parçalardan meydana gelen yapılar olabildiğini göstermiştir. Bu parçalı yapılar *splaysozom* adı verilen bir protein tarafından gerçekleştirilen genlerin kesilip-birleştirilmesi işlemi ile oluşur. Teknik ifadesi ile *splaysozom* isimli protein primer transkripti dönüştürerek olgun transkript haline getirmektedir. Burada hem kesilen primer transkriptin olgun transkript üzerinde aldığı konum hem de kesim işleminin gerçekleşme şekli genlerin üretimini hedefledikleri proteinlerde/enzimlerde çeşitlilik yaratmaktadır. Bu keşif 'bir gen - bir enzim' yaklaşımını bazı organizmalarda yüzlerce kadar ulaşabilen sayısı ile 'bir gen - birçok enzim' yaklaşımına dönüştürmüştür [6]. Artık genlere ilişkin yaklaşım, genin sadece kuşaktan kuşağa mesaj taşıyan birer elçi olduğu anlayışının terk edilip, onun bilgiyi kodlayabilen, depolayabilen ve organizmadan organizmaya nakledilebilen bir molekül olarak anlaşılması şeklinde dönüşmüştür. Geride bırakılan yüzyılın ilk yarısında genetiğin anahtar kelimesi olan *mesaj* ise, yavaş yavaş yerini *kod* kavramına bırakmıştır.

Peki genler hangi protein veya proteinleri üreteceğini nasıl seçer? Bu seçimi yapan genlerin kendisi değildir. Genlerin meydana getireceği çıktı hücredeki düzenleyici dinamiklerin taleplerine (gelen sinyallere) göre belirlenir. Günümüz moleküler biyolojisi çalışmalarının önemli bir kısmı bu sinyallerin çözümlenmesine yöneliktir. Burada genlerin ne şekilde bir araya geleceğine ve benzer genlerin tekrar birleşimine ilişkin belirsizlik, bu husustaki çalışmaları oldukça zor kılmaktadır. Bir metafor üzerinden bu durum açıklanmak istenirse; bir müziğin var olmayışı yalnızca notaların enstrüman üzerinde icra edilmemesi temelinde değil aynı zamanda onu icra edecek müzisyenin özgünlüğü temelinde açıklanabilir. Burada ek olarak genlerin anlaşılmasının yalnızca proteinlerin ne şekilde sentezlendiğine bağlı olmadığını buna ek olarak proteinin içerisinde bulunulan şartlara göre çok çeşitli şekillerde işlev gösterebildiğini belirtmek gerekmektedir [6].



Şekil 3.: Gen-Mesaj-Protein Döngüsü [1]

Tüm bu gelişmeler 20. Yüzyılın son on yılında İnsan Genom Projesi'nin (Human Genom Project - HGP) ortaya çıkmasını sağlamıştır [6]. HGP çeşitli eleştirilere konu olmuş bir projedir. Burada özellikle kişilerin gelecekte ortaya çıkacak hastalıklarına ilişkin tahminlerin ne kadar başarılı olduğu ve bu tahminlerin bireylerin yaşamı üzerinde ne gibi sonuçlara yol açacağı, yaşam hakkı ve vücut bütünlüğüne ilişkin tartışmalar, gerçekleştirilecek uygulamaların kimler için ve hangi sınırlar dahilinde uygulanacağını bilinmemesi gibi meseleler oldukça önemli tartışmalar doğurmuştur [7].

Bu eleştirilerin gölgesinde Amerikan Enerji Kurumu ve Amerikan Sağlık Enstitüsü gibi çeşitli kurumların işbirliği ile gerçekleştirilen HGP yaklaşık yüz bin kadar olduğu tahmin edilen insan genlerinin ve bunların yapısal özellikleri ile işlevlerinin belirlenmesi amacıyla 1990 yılında başlatılmıştır. Proje çeşitli ülkelerden katılımcılar ile yıllar içerisinde genişlemiş ve yaklaşık yılda ortalama 200 milyon dolar bütçe harcanarak 2006 yılında sonlandırılmıştır. Projenin sonucunda gen dizilimleri tanımlanabilmiş ancak işlevleri çözümlenememiştir [7]. Proje kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ile insan genom dizilimine ilişkin pek çok farklı bilgi elde edilmiş ayrıca önceleri yüzbinlerce ve projenin başlangıcına yakın zamana kadar 30 bin civarı olarak tahmin edilen protein kodlayıcı gen sayısının 20 ile 25 bin aralığında olduğu belirlenmiştir [8].

Özetle gen olgusunun bilimsel temelde anlaşılmasına yönelik 19. Yüzyılda gerçekleştirilen çalışmalar 20. Yüzyılda oldukça artmış ve yayılmıştır. Gen üzerine yapılan farklı keşifler ve bu keşifler doğrultusunda yapılan kavramsallaştırmalar yıllar içerisinde genin daha iyi anlaşılabilmesinden çok daha anlaşılmaz olması sonucunu doğurmuştur. Öyle ki 1986 yılında Raphael Falk geni '*akış içindeki kavram*' olarak tanımlamıştır. 1990'lı yıllarda James Griseimer, gen yapısından çok geçirilen süreçlere vurgu yapmış ve '*gelişimsel gen*' kavramını ortaya atmıştır [5]. Ancak Stephens'a (1998) göre en basit genomlarda bile sekansları ortaya koymak gen içeriğindeki mekanizmaların kesin işlevlerini meydana çıkartmak anlamına gelmemektedir. Dolayısıyla genom analizi, biyolojik varlıkları anlamının sonu değil ancak başlangıcı olabilir. Böylece tekrarlayan genler, çakışan genler, yuvalanmış genler gibi genotip yapıları içerisinde farklı biçimlerde ortaya çıkan diğer varoluşlar hesaba katıldığında durum daha da içerisinden çıkılmaz bir hale bürünmektedir. Hatta P. Potrin'e göre genin yapısı ve işlevi ile ilgili bilgilerimiz onun geleneksel tanımını aşmıştır. Bu yargıyı destekler nitelikte Gelbart ise geni '*zamanı dolmuş bir kavram*' olarak nitelendirmiştir [6]. Tüm bu gelişmeler, henüz genin anlaşılabilmesi açısından yolun çok başında olduğunu gösterse de günümüzde özellikle son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmeler ile birlikte bazı genlerin işlevlerine müdahale edilebilecek düzeyde çalışmaların meydana gelmesine imkân tanımıştır. Bu durum genetik çalışmalarını salt temel bilimlere ilişkin bir çalışmalar bütünü olmanın ötesinde yaşamı dönüştürme ve farklı yol ayrımları (etik ikilemler) doğurma potansiyeline sahip bir evreye taşımıştır.

Genetik Hastalıklar: Önlenebilir Mutlakiyet

Genlerin temel işlevi enzim üretmek ya da kodlamaktır. Enzimin kodlanması sürecinde oluşan hasarlar ise anormalliğe neden olur. Günümüzde bu anormallikler genetik hasta-

lık olarak adlandırılmaktadır [6]. Genetik hastalıklar üç grupta sınıflandırılır. Bu gruplar; tek gen moleküler mutasyonu, geniş kromozomal abnormallikler ve çok faktörlü bozukluklar şeklindedir [9].

Genetik hastalıkların tespiti ve bunlara ilişkin çözüm üretme çabaları genin tarihi ile paraleldir. Bu tarihe kadar yapılan çalışmalara ek olarak 1994 yılında meme kanserine yol açan bir genetik mutasyonun bulunması devrim niteliğindedir. 2006 yılına gelindiğinde 15 binden fazla genetik mutasyon sonucu oluşmuş hastalık tespit edilmiştir. Günümüzde çocuk ölümlerinin %30'u, kanserlerin %50'si ve kronik hastalıklarının %10'unun genetik kökenli olduğu düşünülmektedir [10]. Ayrıca yüzlerce laboratuvarda yaklaşık üç bin genetik hastalığın teşhis edilebilmesi için çeşitli testler uygulanmaktadır [11]. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve çeşitli Avrupa ülkelerinde bu uygulamalar yaygın olarak gerçekleştirilmektedir. Öyle ki ABD'de babalık için yapılan genetik testlerin reklamlarını görmek olağan bir hale gelmiştir [10].

Tespitine ilişkin bu denli yaygın uygulamalara konu olmasına rağmen genetik hastalıklar hala günümüzün en tartışmalı olgularından biridir. Bu tartışmaların kaynağı gen olgusuna ilişkin 'eski' ve 'yeni' yaklaşımlar arasındaki farklılıktır. Darwin tarafından geliştirilen Natüralist insan doğası anlayışına göre doğal seçim ve evrimle oluşmuş, genlerde sabit olan bir insan doğası mevcuttur. Ancak 19. Yüzyıldan günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalar genlere ilişkin süreçlerin yalnızca genin ifadesi ile sınırlı olmadığını aynı zamanda genin, sosyal olandan ve dış dünyadan etkilendiğini göstermektedir. Bir diğer ifade ile günümüzde gen, önceden belirlenmiş bir programın alt birimi olmaktan ziyade deneyimlerin şekillendirdiği bir yapı olarak ele alınmaktadır [5].

Günümüzde genetik hastalıkların yalnızca %2'sinin tek bir genden kaynaklandığı bilinmektedir. Burada ayrıca genotipin fenotip üzerinde etkili olma biçimi de genetik hastalıklara ilişkin geliştirilecek yaklaşımlarda önem arz etmektedir. Örneğin bireylerin boyu %90 oranında genetik faktörlere bağlıdır ancak boy uzunluğu ile ilgili en az 20 genin etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca 1920-1970 yılları arasındaki veriler ile gerçekleştirilen bir çalışmada gelişmiş ülkelerde boy uzunluğunun her on yılda bir cm arttırdığı kaydedilmiştir. Ek olarak aynı genlerin farklı koşullarda farklı ifadeler doğurduğuna yönelik çeşitli bulgular da mevcuttur. Madrid İspanyol Ulusal Kanser Merkezi uzmanları, 2005 yılında 40 tek yumurta ikizi üzerinde yaptıkları araştırmada farklı yaşam tarzlarına sahip ikizlerin bu özelliklerinden kaynaklanan farklı gen fenotipleri meydana getirdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca insan-şempanze ayırımında olduğu gibi farklı türler arasındaki genom benzerliğine rağmen oldukça farklı yaşam biçimi ve deneyimleri de bu duruma örnek olarak gösterilmektedir [5].

Tüm bu örnekler gen ve genetik hastalıklara ilişkin önemli göstergeler niteliğindedir. Gen, adaptasyonun yalnızca bir bileşenidir ve artık dış dünyanın gen üzerindeki etkisini tanımlayan *genlerin plastikliğinden* bahsedilmektedir. Tüm bunların toplamında günümüzde genetik çalışmaları genetik ve genetik üstü boyutu ile evrim-kalıtım-gelişim üçleminde değerlendirilmelidir [5]. Çünkü her insanın 5 ila 50 arasında genetik hastalığa yatkın olduğu tahmin edilmektedir. Hiçbir insan kusursuz bir gen dizilimine sahip değildir [10]. Ancak

herkes genetik bir hastalık ile yaşamamaktadır. Bir diğer ifade ile 'hastalık geni'ne sahip olan bir kişi hayat boyunca hiç hasta olmayabilir [9]. Tay-Sachs, Corea Huntington, sistik fibröz gibi sınırlı sayıda olan tek gene bağlı hastalıklar tıbbi açıdan önemli bulgular olsa da bu hastalıklara yol açan genlerin hastalığı meydana getirme süreci hala açıklanmaya muhtaçtır. Özetle ironik bir şekilde İnsan Genom Projesi gibi devasa çalışmaları barındıran genetik bilimi tarihinde yaşanan ilerlemeler bir yandan hedeflendiği üzere tanımlanabilen genetik yapıların sayısını arttırırken bir yandan da her bir adımda genin anlaşılmasını biraz daha zorlaştırmaktadır [6]. Bu durum 'gen etkileşimi' nedeniyle oluşan genin karmaşık biyolojik yapısına ek olarak psikososyal koşulların da hesaba katılması ile henüz bilinmeyen büyüklükte var olan bir olasılıklar kümesini göstermektedir.

Çağdaş Dünyanın Yeni Sorunu: Genetik Ayrımcılık

Genetik ayrımcılık; bir bireye ve/veya aile üyelerine karşı yalnızca o kişilerin genotip yapısından kaynaklanan ayrımcılık olarak tanımlanır [12]. Her ne kadar kişinin genetik bilgilerinin elde edilmesi ve kullanılmasına ilişkin tartışmalar ancak 20. yüzyılda ortaya konan teknik bilgi birikim ile başlamış olsa da genetik ayrımcılığın temeli pek çok açıdan öjeni ile benzeştirilmektedir. Bu nedenle çağdaş gen teknolojisi uygulamalarının yol açtığı sorunlardan önce öjeni olgusunun anlaşılması gerekmektedir.

Öjeni sözcüğü Yunanca "iyi tür" anlamına gelen *eugenes* sözcüğünden türetilmiştir. Genel olarak öjeni seçici üremenin felsefesidir [13]. Her ne kadar daha üstün özelliklere sahip insanların oluşması düşüncesi Platon'a kadar dayanmakta ise de bunun uygulamaları doğuran bir felsefi yaklaşım olarak ortaya çıkması 19. Yüzyıla dayanmaktadır [7].

Öjeni fikrini ortaya atan ve antropoloji, coğrafya, istatistik gibi çeşitli alanlarda çalışmaları bulunan Darwin'in kuzeni Francis Galton'un 1869 tarihli Kalıtsal Zeka (Hereditary Genius) çalışması 300 ailenin soy ağacı incelemesini içermekte ve yetenekli bireylerin yalnızca birkaç aile üyeleri arasından çıktığını kanıtlama amacındadır [13,14]. Galton'un çalışması sistematik ve bilimsel seçim olarak değerlendirilir. Galton'a göre zenciler beyazlardan, Manş'ın ötesindeki halkların berisindeki halklardan anlamlı ölçüde yetersizlikleri mevcuttur. Galton'un bu çalışmaları her ne kadar günümüz anlayışı ile gayri-insani olarak değerlendirilse de dönemi içerisinde kendisine büyük ün kazandırmış ve 1910 yılında Kraliyet Cemiyeti'nin en önemli ödülü kabul edilen Copley Madalyası ile ödüllendirilmiştir. Galton'un Sosyal Darwinizm teorisi üstün soyların üremesini (pozitif öjeni) zayıf soyların ise üremesinin engellenmesini (negatif öjeni) içerir [4,13].

Öjeni felsefesinin ilk karşılık bulunduğu coğrafyalar Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere Batı devletleri olmuştur. 1907-1940 yılları arasında 35 ABD eyaleti, Kanada, Almanya, Danimarka, Finlandiya, Norveç, İsveç ve İsviçre gibi ülkelerde gönüllü olarak veya çoğu zaman zorla kalıtsal 'anormalliklerin' önüne geçilmesi adına yasal zemin olan uygulamalar gerçekleştirilmiştir [14]. Hume'ye göre öjeni bu coğrafyalarda engellilere yönelik destekleyici yaklaşımların engellilik durumunun kuşaklar arasında yayılarak devam etmesine neden olacağı ve yoksulluk, suç, fuhuş, alkolizm gibi sorunların kalıtsal oldu-

ğu inancından kaynaklı bu insanların üremesi ile ırka ait iyi özelliklerin zayıflayacağı inancı nedeniyle ortaya çıkmıştır [13]. Bu dönemdeki öjeni algısı Nisan 1933'te yaklaşık 500 öjeni destekçisinin Bremen'de gerçekleştirdikleri toplantı sonucunda deklare ettikleri şu yargıdan anlaşılabilir; "Bütün üretken olmayan yaşamlar değersiz kabul edilecektir." [14].

Öjeni felsefesi ile ulaşılmaya çalışılan hedefe yönelik çalışmalarda istatistik de önemli bir yer tutmaktadır. İstatistik de öjenide olduğu gibi 'normal' (ortalama) olanı ortaya koymayı hedeflemektedir. Bu yönüyle öjeni savunucuları yaptıkları 'bilimsel' çalışmalarda bu tekniklere de başvurmuştur. Galton ile başlayan bu süreç zamanla kısırlaştırma ve bazı evliliklerin yasaklanması gibi propagandalar doğurmuştur. Zamanla öjeni anlayışı yalnızca kalıtsal özellikler için değil aynı zamanda çocuk yetiştirme biçim ve şartlarını da kapsayıcı hale gelmiş ve yalnızca 'kalıtsal kusuru bulunmayanların' değil aynı zamanda üst sınıfa mensup olan bireylerin çocuk yetiştirmelerinin teşvikine diğer yandan işçi sınıfı gibi alt sınıf üyelerinin çocuk sahibi olmaması gerektiğine yönelik bir inanç doğurmuştur [13].

Her ne kadar yukarıda aktarılan görüş ve uygulamalar önceki yüzyıllarda ortaya çıkmış olsa da günümüzde genetik ayrımcılık olarak tanımlanan uygulamalara ilişkin bir felsefi temel oluşturmuştur. Bu noktada iki temel felsefi yaklaşımdan bahsedilebilir. Bunlardan ilki kökeni 18. yüzyıla dayanan ve Jeremy Bentham ile John Stuart isimli iki İngiliz filozof tarafından kaleme alınan Faydacılıktır. Faydacılık felsefesine göre; toplumsal yaşama, herhangi bir alternatif eylemden daha fazla yarar sağlayan eylemler ideal eylem olarak kabul edilebilir. Burada eylemin niteliğinden çok doğuracağı sonuçların toplumsal anlamda bulacağı yansıma önemlidir. Doğal olarak öjeniyeye dayanan temeli ile genetik ayrımcılık olarak tanımlanan uygulamalar da toplum yararı açısından değerlendirilmelidir. Bu yönüyle Faydacılık felsefesi savunucularının genetik ayrımcılık uygulamaları hususunda bireysel hak ve özgürlükleri toplumsal yarardan daha üstün görmediği açıktır [15].

Genetik ayrımcılık tartışmalarında Faydacılık felsefesinin yanı sıra 1971 yılında yayınlandığı Adalet Teorisi (A Theory of Justice) kitabında yer alan felsefesi ile John Rawls'ın oluşturmuş olduğu düşünce sistemi de yaygın olarak yer almaktadır. Rawls'a göre toplumsal açıdan ideal eylem doğurduğu sonuçlar temelinde değil dayandığı temeller üzerinden belirlenmelidir. Buna göre ideal eylem en çok fayda sağlayacak sonucu doğuran eylem değil toplumsal açıdan üzerinde uzlaşmış ilkelere en uygun olan eylemdir. Egan'a göre Rawls'ın teorisi genetik ayrımcılık tartışmalarına Faydacılık felsefesinden daha uygundur. Egan; cinsiyet, ten rengi ve diğer fenotip özellikler gibi genetik faktörler temelli ortaya çıkan ve zaten görülebilen özellikler dışındaki genetik bilgilerin başkaları ile paylaşılması gerektiğini savunmaktadır. Genotip, doğuştan gelen ve edinilmesinde bireyin herhangi bir etkisinin bulunmadığı bir faktördür. Doğal olarak bu varoluşu üzerinden bireyi yargılamak temel ilkelerle çelişmektedir. Bu noktada toplumun faydası gözletilirken bireyin sorumlusu olmadığı bir sonuç üzerinden bazı haklarından mahrum bırakılması kabul edilemezdir [15].

Bu yaklaşımlar günümüzde başta istihdam ve sigortacılık olmak üzere çeşitli alanlarda genetik bilgilerin karar alma süreçlerinde kullanılmasına veya yaygın tanımlaması ile genetik ayrımcılığa ilişkin farklı yorumlar doğurmuştur. Dolayısıyla öncelikli olarak genetik bil-

gilerin karar alma süreçlerinde kullanımını destekleyen yaklaşımların savunuları incelenmelidir. Genetik bilginin iş yaşamında kişilerin kendine uygun işlerde görevlendirilmesi ile iş-gücünü geliştirmek için daha az maliyet harcanacak olması şeklinde iki açıdan olumlu değerlendirilmektedir. Sigortacılık açısından ise genetik bilgilerin kullanımı daha doğru risk yönetimi ve ekonomik verimlilik anlamına gelmektedir [16]. Bu doğrultuda genetik testler; her geçen gün daha iyi sonuçlar veren objektif ölçümler olmaları, insan kaynakları testleri mülakatlar vb. gibi kaynaklardan elde edilebilecek olasılıkları sunmaları, işçilerin zaten sosyal ağlar ve eğitim gibi diğer alanlarda da tam kontrole sahip olmamaları itibari ile genetik var oluşlarına dayalı karar vermenin bir ayrımcılık olarak yorumlanamayacak olması ve belki de en önemlisi kapitalist sistemde işverenlerin, sigortacıların ve benzeri pek çok alandaki yatırımcıların maliyetleri düşürmek adına çeşitli tedbirler geliştirmesinin mantığa uygun olması nedeniyle bir ayrımcılık ögesi olarak değerlendirilmemelidir [17].

Ancak bu varsayımlar insan haklarına aykırı olmakla eleştirilmekte ve genetik testlerin kabul edilemezliği; hastalığın kompleks yapısının göz ardı ediliyor olması, belirsiz gelecekte ve ancak olası olabilen durumsallıkların şu anki iş yapış becerisini ve biyopsikososyal varlığın konumunu etkilememesi gerektiği, yapılan testler sonucu elde edilen genetik bilgilerin kısa veya uzun vadede kişilerin aleyhine kullanılamayacağına ilişkin yeterli sistemlerin bulunmaması şeklinde çeşitli açılardan uygun görülmemektedir [17].

Ayrıca günümüzdeki genetik mühendisliği uygulamaları engellilik bağlamında öjeni benzerliği ile eleştirilmektedir. Kusurlu genlerin etkisini azaltmak için gerçekleştirilen çalışmalara verilen isimle *Öfeni* uygulamaları [4] engelli hakları savunucularına göre engelliğin doğal olarak kötü, normal olmayan bir durum olduğunu çağrıştırmaktadır. Keller bu düşünce temelinde çağdaş genetik mühendisliği uygulamalarını 'normallik öjenisi' olarak nitelendirmiştir. Burada özellikle engelliliğe yol açan nedenlerin göz ardı edilmesi ve yaşamda var olan engelli bireylerin kişilik haklarını zedeleyici boyutta olması ile bu durum sıkça gündeme gelmektedir [13].

Genetik Ayrımcılık: Sorunlar ve Düzenlemeler

Genetik ayrımcılığa ilişkin tüm bu tartışmalar teorik açıdan temel insan hakları düzenlemeleri ve fayda-maliyet açısından yürütülmesinin yanı sıra önemli bir uygulama zeminine de dayanmaktadır. Örneğin 1970'li yıllarda ABD'nin bazı eyaletlerinde orak anemisi taraması bazı Afro-Amerikalılar için zorunlu kılınmıştır [11]. Ayrıca yine bu yıllarda Afro - Amerikalılar sigorta şirketlerinin hizmetlerinden mahrum bırakılmış ya da daha yüksek ücretler ödemek durumunda kalmışlardır [18].

1995 yılı verilerine dayanarak geliştirilen bir yoruma göre genetik kusuru olduğu tespit edilen ailelerin %22'si sağlık sigortasından mahrum bırakılırken bir başka çalışmada kalıtsal hastalık bulunan ailelerde gerçek bir hastalık yaşanmıyor olmasına rağmen bu oranın %31'e kadar çıkabildiği ortaya konmuştur [9].

Sigortadan mahrum kalmak genetik mutasyonlara sahip kişiler için sahip olmayanlara oranla daha büyük bir sorundur. 1992 yılında ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada, ça-

lişmaya katılanların %22'si genetik nedenlerle sigorta hizmetlerinden mahrum bırakıldığını belirtmiştir. 1996 yılındaki bir başka çalışmada İngiltere'de %33'lük kesimin aynı nedenlerle hayat sigortası hizmeti alamadığı belirlenmiştir. 2009, 2010 ve 2012 yıllarında yapılan çalışmalarda Huntington hastalığı için risk altında olanların %75'inde genetik ayrımcılık korkusu bulunduğu ve %30'unun çeşitli sigorta kategorilerinde ayrımcılık yaşadığı belirlenmiştir. Ek olarak Avustralya, Kanada, Avrupa ve ABD'de yürütülen 33 araştırmadan 14'ü genetik ayrımcılığın var olduğunu ve endişe verici olduğunu bildirmiştir [12].

2000'li yılların başında yapılan çalışmalar ABD'deki bireylerin genetik testler sonucu elde edilen bilgilerin gizli kalması hususunda giderek daha istekli hale geldiğini göstermektedir. Sağlık çalışanları ile yapılan bir başka çalışmada ise ankete katılanların %70'e yakınının genetik ayrımcılıkla ilgili çekinceleri olduğu ortaya konmuştur [10]. Yapılan bir araştırmaya göre Amerikalıların %31'i genetik bilgilerinin gizliliğinden şüpheleniyor. 2004 yılında Genetics and Public Policy Center tarafından yapılan bir ankete göre Amerikalıların %92'si genetik bilgilerinin işverenler tarafından ve %80'i sigorta şirketleri tarafından kullanılmasına karşı çıkmaktadır. ABD başkanı Bush dahi 2001 yılında genetik bilginin işverenler ve sigortacılar tarafından ayrımcılık amacı ile kullanılabileceğini belirtmiştir [19].

Bu örnekler çoğaltılabilir. Bir diğer esas konu genetik ayrımcılığın günümüzdeki yaygınlığını yansıtmaya mahiyetinde kabul edilebilecek yasal düzenlemelerdir. Bu düzenlemeler genetik bilgilerin ifşası ve kullanımı ile ilgilidir [16]. Şüphesiz bu yasal düzenlemelerin en başında 2008 yılında ABD'de yürürlüğe giren Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) isimli kanun gelmektedir. Ancak GINA öncesinde de ABD'de genetik ayrımcılığın önlenmesi amacıyla geliştirilmiş çeşitli düzenlemeler mevcuttur. Bu düzenlemelerden bazıları; hemoglobin C özelliği nedeniyle sigorta hizmetlerinden mahrum bırakılmanın yasaklanması (Kuzey Karolina - 1975), hücre anemisi gibi hastalıklar ve engellilik nedeniyle sigorta hizmetlerinden mahrum bırakılmanın yasaklanması (Florida - 1978), hücre anemisi nedeniyle sigorta hizmetinden mahrum bırakılmanın yasaklanması (Alabama - 1982), genetik karakteristik nedeniyle sigorta hizmeti verilmemesinin yasaklanması (Kaliforniya - 1995) vb. şeklindedir. Anlaşılabilir üzere 21. yüzyıla kadar daha çok hastalık bazlı ve dağınık düzenlemeler söz konusudur [20].

Ayrıca 1996 yılında çıkan Sağlık Sigortası Taşınırılık ve Sorumluluk Yasası (The Health Insurance Portability and Accountability Act) ABD'de 21. Yüzyıl öncesi önemli bir yasal gelişmedir ancak bu kanun genetik ayrımcılık açısından yeterince ihtiyaca uygun ve kapsamlı düzenlemeler içermemesi nedeniyle eleştirilmiştir [19]. Ek olarak 2 Şubat 2000 tarihinde Başkan Clinton tarafından yayınlanan Yönetim Emirleri (Executive Order) içerisinde gizli tutulması gereken genetik bilgiler kişinin ve aile üyelerinin genetik bilgileri ile hastalıklarına ilişkin bilgiler olarak tanımlanmış ve bu yolla genetik ayrımcılığın önlenmesi hedeflenmiştir [19].

Ek olarak engelliliğe ilişkin ayrımcılığı önlemek amacıyla çıkartılan American with Disabilities Act (ADA - 1988), ayrıca daha çok sigorta şirketlerinin genetik ayrımcılığa yol açacak çalışmalarına yönelik olan ve sınırlı düzenlemeler içeren Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA - 1996) ile bundan sonra çıkartılan ve daha kapsamlı olduğu kabul edilen ACA gibi düzenlemeler mevcuttur [17].

Tüm bu gelişmeler 2008 yılına gelindiğinde yukarıda adı geçen Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) kanununu doğurmuştur. GINA, bireyleri sigorta şirketleri ve iş verenler tarafından genetik ayrımcılıktan korumak amacıyla çıkartılmış bir yasadır. Bu yönüyle GINA yeni yüzyılın ilk büyük sivil haklar yasası olarak bilinir. Yasa ile bireyin ve dördüncü dereceye kadar aile üyelerinin genetik testler sonucunda elde edilmiş bilgilerine erişilemeyeceği belirtildi. GINA etkisi ile 2012 yılında 100 bin ayrımcılık davasından yalnızca 280 tanesi ayrımcılık ile ilgilidir [11].

GINA içerdiği tüm ilericî düzenlemelere rağmen genetik ayrımcılığa karşı tam bir koruma sağlayamamıştır. Örneğin 15'ten az çalışanı olan işverenler kanun kapsamında olmadığından özel sektör çalışanlarının %10'u kanun korumasına girememiştir. Eksikliklerine rağmen insanlık tarihi açısından genetik ayrımcılık konusu ile ilgili en önemli düzenlemelerden biri olan GINA'nın bu eksikliklerini giderecek çeşitli düzenlemeler geliştirmiştir. Örneğin askeri birliklere mensup bireyleri koruyacak düzenlemeler ve farklı eyaletlerde genetik ayrımcılığa ilişkin koruma amacıyla geliştirilen mevzuatsal düzenlemeler mevcuttur [17].

Her ne kadar genetik ayrımcılık hususunda hakim literatür ve mevzuatsal düzenlemeler ABD özelinde gelişmiş olsa da başta Avrupa ülkeleri olmak üzere çeşitli ülkelerde de genetik ayrımcılığa ilişkin düzenlemeler söz konusudur. Fransa'da genetik bilgiler yalnızca bilimsel araştırma yapmak amacıyla kullanılabilir. Ceza kanunu kapsamında genetik bilgilerin bilimsel araştırmalar amacı dışında (sigortacılık, işe alım vb.) kullanılması halinde 1 yıl hapis ve 15 bin Euro para cezası öngörülmüştür. İsviçre'de ise genetik testler sonucu elde edilmiş bilgilerin kullanımı yasaklanmamış ancak yıllık CHF 400.000 (İsviçre Frangı) altında olan sağlık sigortaları ile CHF 40.000 altında olan engellilik sigortaları için genetik bilgilerin kullanımı yasaklanmıştır. Bu uygulama ile geniş ağırlı olmayan sağlık sigortası uygulamalarında genetik ayrımcılığın önüne geçilmeye çalışılmıştır. Kanada'da ise genetik ayrımcılığa ilişkin en geniş düzenleme 2017 yılında çıkartılan Genetik Ayrımcılık Yasağı Kanunudur (Genetic Non-Discrimination Act). Bu yasa ile sunulacak hizmet ve mallarda kişilerin genetik bilgilerinden yararlanılması veya bu hizmet ve malların sunulması amacıyla bu testlerin zorunlu kılınması yasaklanmıştır [21].

Birleşik Krallık'ta hükümet yasal düzenlemelerden çok sivil toplum örgütleri ile genetik ayrımcılığın önlenmesine yönelik düzenlemeler geliştirmiştir. Bu kapsamda Association of British Insurers (ABI) ile Genetik ve Sigorta Konkordatosu ve Moratoryumu (The Concordat and Moratorium on Genetics and Insurance) imzalanmıştır. Bu konkordato ve moratoryum genetik ayrımcılık oluşturması muhtemel bilgilere erişimin tamamen yasaklanması yerine bu bilgilere erişimi temel düzeyde tutarak sigorta sektörü ve vatandaş hakları arasındaki dengenin korunması amacıyla imzalanmıştır. 2018 yılında konkordato yerini Genetik Testler ve Sigortacılık (Genetic Testing and Insurance) isimli, süresiz, 3 yılda bir gözden geçirilecek ve konkordatoda belirlenmiş pek çok uygulamayı barındıran yeni bir düzenlemeye bırakmıştır. Genel olarak Birleşik Krallık'ta genetik ayrımcılığın önlenmesine ilişkin süreçler ekonomik ve sosyal faktörlerin dengesi çerçevesinde sınırlamalar ile gerçekleştirilmektedir [21].

Avustralya'da ise genetik ayrımcılığa ilişkin düzenlemeler genel olarak 1992 yılında yürürlüğe konan Engelli Ayrımcılık Yasası içerisinde yer alan aktüerya ve istatistiksel karar verme çalışmalarında ayrımcılığın önlenmesi için bazı sınırlamalar çerçevesinde sürdürülmektedir. 2019 yılında Avustralya Finansal Hizmetler Konseyi (Australian's Financial Services Council) yayınladığı bir moratoryum ile sigorta şirketlerinin genetik testler sonucu elde edilen bilgilerin kullanımını yasaklamıştır. Çeşitli üst limitler ile sigorta satın alımlarında genetik ayrımcılığın önüne geçilmesi hedeflenen bu moratoryumda belirli hastalıklara sahip olunmadığını belgeleyecek olumlu test sonuçlarının sunulması ise serbest bırakılmıştır. Bu durumunun uygulamada istismara yol açabileceği düşünülse de moratoryum olağan şartlarda 2022'ye kadar devam edecektir [21]. Tüm bunlara ek olarak çoğu Avrupa ülkesinde geçerli olan Ovedio Sözleşmesi ile genetik ayrımcılığın önüne geçilmesi hedeflenmektedir [12].

SONUÇ DEĞERLENDİRME ve ÖNERİLER

Gen veya daha genel bir kavram olarak kalıtım, ilk çağlardan itibaren insanlığın gündeminde olan bir olgudur. Ancak yüzyıllar boyu genin açıklanabilmesi için nadir kaynaklardan biri felsefi yaklaşımlar olmuş bu meselenin bilimsel temelde test edilip anlaşılmasına yönelik ilk çalışmalar 19. yüzyılda başlamıştır. Her ne kadar bu ilk çalışmalar başta insan olmak üzere doğadaki canlıların biyolojik varoluşlarının anlaşılabilmesi ve buna ilişkin problemlere çözüm üretilebilmesi adına oldukça önemli bir dönüm noktası niteliğindeyse de genin anlaşılmasında yetersiz kalmıştır. Konunun 19. yüzyıldan itibaren ele alınış biçimi, 'bir gen - bir enzim' yaklaşımı olarak bilinen ve her genin bir özelliğın var oluşu için işlev gördüğü anlayışı canlılığın karmaşık doğasını açıklamak için yeterli olamamıştır.

Neyse ki gen üzerine süregelen çalışmalar birkaç on yıl içerisinde eldeki bulguları olgunlaştırmıştır. 20. Yüzyılın ortaları itibari ile 'bir gen - birden çok enzim' yaklaşımından ve 'parçalı gen' kavramından bahsetmek mümkün hale gelmiştir. Her ne kadar bu gelişmeler insanlığı, canlıların karmaşık yapısına tam ve kesin bir açıklama getirmekten uzaklaştırmış olsa da bu yapının basit bir sistemden ibaret olmadığını gözler önüne sermiştir. Tüm bu gelişmeler ile yaklaşık iki yüz yıldır gerçekleştirilen ve HGP gibi devasa bütçeli bir çalışmayı da içerisinde barındıran genetik çalışmaları canlılığın genetik dizilimine ve bu mekanizmanın çalışma sistematiğine ilişkin öngörüler kazandırmıştır.

Bu öngörüler oldukça sınırlıdır. Çünkü 20-25 bin gen aralığında olan bir genom dizilimine sahip insanın bütününe oluşturan kalıtım mekanizması milyarlarca olasılıktan bir tanesine denk gelmektedir. Ancak bu yalnızca kişinin genetik var oluşu ile ilgili olan olasılıkların sayısıdır. Buna bir de psikososyal faktörler eklendiğinde olasılıkların sayısına ilişkin hesaplamaları gerçekleştirmek dahi başlı başına bir karmaşıklık yaratır. Özellikle son birkaç on yılda gerçekleştirilen ve genin statik olmaktan çok diğer genlerle etkileşimi çerçevesinde dinamik bir olgu olduğuna ilişkin çalışmalar, genetik var oluşun psikososyal faktörler ile ilişkisini de ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin farkında olunması aynı zamanda genetik testler sonucu elde edilen bilgilere dayanarak yürütülen karar alma süreçlerini de tartışmalı hale getirmektedir. Örneğın akciğer kanserine yol açan gene sahip tüm insanlar akciğer kanser-

rine yakalanmamaktadır. Burada özellikle sigara içenlerin ve sağlıksız beslenenlerin risk altında olduğu varsayılırken sağlıklı bir yaşam tarzına sahip bireyler bu deformasyondan korunabilmektedir. Ek olarak biyolojik olanın psikososyal olan ile ilişkisi 'genetik hastalıklara' ilişkin gen terapisi yöntemlerini de tartışmalı kılmaktadır. Günümüzde genetik hastalık olarak tanımlanan hastalıkların yalnızca %2'si tek gene bağlı hastalıklardır. Ancak bu durumda bile ilgili genin işlevsiz kılınmasına yönelik işlemler, gen etkileşimi perspektifinden, doğal sistemin olasılık kümesini daraltacağından yeni ve daha büyük sorunlara yol açabilmektedir. Örneğin Jesse Gessinger, 1999 yılında gen terapisi uygulanan ilk hastalardan biri olmuştur. Karaciğerine bir mutant genin doğru biçimini nakletmek için bir virüs tasarlanmış, fakat Gessinger'in bağışıklık sistemi virüse beklenmedik tepki vererek ölümüne neden olmuştur. Gessinger'in gen teknolojisi kaynaklı ölümü gen terapisi denemelerinin güvenliği meselesini gündeme taşımıştır [1].

Tüm bu yönleriyle genetik mühendisliği uygulamaları günümüzde istihdam ve sigortacılık gibi alanlarda sorunlara yol açmakta ve bu durum çeşitli yasal düzenlemeler ile kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır. Ancak teknolojinin üstel gelişimi karşısında bu yaklaşımların yetersiz kalacağını öngörmek, üstün bir öngörü yeteneği gerektirmemektedir. Ayrıca burada esasa sorun genetik mühendisliğinin bugünkü uygulamaları ve bunların yol açtığı sorunlardan ziyade meselenin gelecekte nasıl bir hale bürüneceğidir. Günümüzde yalnızca hastalık temeline kullanılan genetik mühendisliği uygulamalarının gelecekte kullanım alanını sınırlayacak olan şey nedir? Bu yönüyle çok da uzak olmayan bir gelecekte genetik mühendisliği uygulamalarının canlıların fenotipinde değişiklik yapmaya kadar ilerleyebileceği ve hatta zekâ üzerinde çalışmalar gerçekleştirilebileceği düşünülebilir. Distopik bir senaryo ile belki de geleceğin paryaları¹ sosyal aidyetlerine göre değil genetik özelliklerine göre belirlenecektir. Tam da burada yakın gelecekte yerel ve bölgesel düzenlemelerin yerine genetik temalı yeni bir evrensel insan hakları anlayışına ihtiyaç olabileceği söylenebilir.

Özetle anlaşılan o ki genetik mühendisliği uygulamaları yakın gelecekte bütün sosyal yaşamı etkileme ve kurumsal yapıları dönüştürme potansiyeline sahip uygulamalardır. Bu uygulamaların, sunacakları teşhis ve tedavi imkânları temelinde yararlı, fakat yol açabileceği sosyal sorunlar açısından zararlı bir araç olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu durum bir örnek üzerinden daha net açıklanabilir. Sanayi Devrimi ile üretimin olağandışı hızda artması tüm Dünya'da insanlara refah, gelir adaleti ve daha fazla boş zaman getirebilme potansiyeline sahip bir gelişmedir. Ancak tersine daha çok çalışma, hızlı kentleşme, yoksulluk ve buna bağlı çeşitli sosyal sorunlar doğurmuştur. Bu farklılık özünde insanın ve emeğin nasıl konumlandırıldığı ile ilgilidir. Genetik mühendisliği açısından ise bu yaklaşıma konu olan şey insanın biyopsikososyal varoluşudur. Başka bir ifadesi ile genetik mühendisliği uygulamalarını hangi amaçlarla ve kimler için kullanılacağı onun niteliğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak genetik mühendisliği insanın özne konumundan nesne konumuna taşınmasına yol açacak bir uygulama olmamasına özen gösterilmesi yalnızca bu alanın gelişimi ile ilgili bir mesele olmaktan çok insanlığın geleceği ile ilgilidir.

¹ Hindistan'daki kast sistemine dahil olmayan, en değersiz olarak görülen sosyal sınıf.

KAYNAKLAR

1. Mukherjee, S. The Gene (The Gene: An Intimate History). basım yeri bilinmiyor: Debate, 2017.
2. Qualman, D. Unimaginable output: Global production of transistors. [Çevrimiçi] 2017. [Alıntı Tarihi: 24 06 2021.] <https://www.darrinqualman.com/global-production-transistors/>.
3. Raj, A. Soon, It will cost less to sequence a Genome Than to flush a Toilet-and that will change. [Çevrimiçi] 2014. [Alıntı Tarihi: 25 6 2021.] <http://www.businessinsider.com/super-c-heap-genome->.
4. Klug, W S ve Cummings, M. Genetik Kavramlar. [çev.] C Öner. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002.
5. Kartal Soysal, Esra. Gen Ötesi İnsan Sonrası: Epigenetik Felsefesine Giriş. İstanbul: Ketebe Yayınları, 2020.
6. Keller, E F. Genin Yüzyılı. [çev.] H Barışcan. İstanbul: Metis Bilim Yayınları, 2004.
7. Etik açıdan İnsan Genom Projesi. Demir, A. 23, 2013, İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimleri Dergisi, Cilt 12, s. 317-327.
8. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. International Human Genome Sequencing Consortium. 2004, Nature, Cilt 431, s. 931-945.
9. Genetic Discrimination, Insurability and Legislation: A Closing of the Legal Loopholes. Bornstein, R A. 2, 1996, Journal of Law and Policy, Cilt 4.
10. Genetic Testing and Discrimination: How Private is Your Information. Slaughter, L M. 67, 2006, Stanford Law and Policy Review, Cilt 17.
11. American Medical Association. Genetic discrimination and the Genetic Information Nondiscrimination Act. basım yeri bilinmiyor: American Medical Association., 2013. SDA: 13-0434: PDF: 10/13.
12. Genetic testing and genetic discrimination: Public policy when insurance becomes "too expensive". Posey, L L ve Thistle, P D. 2021, Journal of Health Economics, Cilt 77.
13. Öjeni ve Sağlam Bedenlilik. Aytemur Sağiroğlu, Nuran. 30, 2020, Felsefe ve Sosyal Bilimler Dergisi, s. 115-133.
14. Historical Approaches to Euthanasia: the Unfinished Story of a Concept. Haddadi, Ahmed ve Ravaz, Florian. 1, 2021, Kutafin Law Review, Cilt 8.
15. Genetic Discrimination in Health Insurance; Note. Egan, L E. 2, 1998, Journal of Legislation, Cilt 24.
16. Genophobia: What is wrong with genetic discrimination. Diver, C S ve Cohen, J M. 2001, University of Pennsylvania Law Review, Cilt 149.
17. Genetic discrimination: emerging ethical challenges in the context of advancing technology. Chapman, C R, ve diğerleri. 2019, Journal of Law and the Biosciences, s. 1-23.
18. Genetic Discrimination and Health Insurance: An Urgent Need for Reform. Hudson, K L, ve diğerleri. 1995, Science, Cilt 270, s. 391-393.
19. Congressional Research Service. Genetic Information: Legal Issues Relating to Discrimination and Privacy. United States of America: CRS Report for Congress, 2008.
20. Genetic Information and Health Insurance: State Legislative Approaches. Rothenberg, K H. 23, 1995, The journal of Law. Medicine & Ethics, s. 312-319.
21. Genetic testing, insurance discrimination and medical research: what the United States can learn from peer countries. Bélisle-Pipon, J C, ve diğerleri. 2019, Nature Medicine.